Industria y C

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-030983- -00000-0000

Fecha: 2012-02-22 14:06:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 482

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** INTELLIKINE, INC.

DOMICILIO La Jolla, California, Estados Unidos de America

74. **APODERADO** HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 22 DE FEBRERO DE 2012

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-030983- -00000-0000
Fecha: 2012-02-22 14:06:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 482

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

X Patente de Invención — Patente de Modelo de Utilidad

X Capítulo I — Capitulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre y Dirección: **INTELLIKINE, INC.**
10931 North Torrey Pines Road, Suite 103
La Jolla, California 92037, Estados Unidos de America
Lugar de constitución: **Estados Unidos de America**

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**
Dirección: **Carrera 7 No. 74 – 64, Of. 506**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
IDENTIFICACIÓN
C.C. **17'192.062**
T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) (72)
Nombre y Dirección: **VER ANEXO**

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/045816** Fecha **17 DE AGOSTO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2011/022439** Fecha **24 DE FEBRERO DE 2011**

TITULO (54) **"COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS"**

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI **X** NO	**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**	**17 DE AGOSTO DE 2009**	**61/234,617**

Comprobante de pago No. **12-0017430** Fecha: **21 DE FEBRERO DE 2012**
12-0017432 **21 DE FEBRERO DE 2012**

Bap

ANEXO INVENTORES

1- **Pingda REN**
4148 Twilight Ridge
San Diego, California 92130, Estados Unidos de America

2- **Yi LIU**
4841 Barlows Landing Cove
San Diego, California 92130, Estados Unidos de America

3- **Liansheng LI**
4158 Decoro Street, Apt. 3
San Diego, California 92122, Estados Unidos de America

4- **Katrina CHAN**
4026 Camino Calma
San Diego, California 92122, Estados Unidos de America

5- **Troy Edward WILSON**
575 Old Mill Road
San Marino, California 91108, Estados Unidos de America

6- **Simon Fraser CAMPBELL**
Church Cliff House
Kingsdown, Deal, Kent CT148AT, Reino Unido

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

---

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: **INTELLIKINE, INC.**

(30) PRIORIDAD: **ESTADOUNIDENSE**

(31) No. DE SOLICITUD: **61/234,617**

(72) INVENTORES: **Pingda REN**
Yi LIU
Liansheng LI
Katrina CHAN
Troy Edward WILSON
Simon Fraser CAMPBELL

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **17 DE AGOSTO DE 2009**

(33) PAÍS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

(74)APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/045816 **Fecha 17 DE AGOSTO DE 2010**
Publicación Internacional No. WO 2011/022439 **Fecha 24 DE FEBRERO DE 2011**

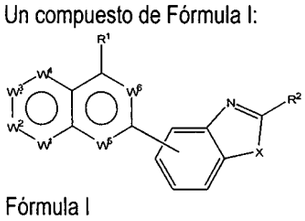
FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

---

(54) TITULO: "COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS"

RESUMEN:

Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O o S o N;

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O, W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O, W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R" en donde R' y R" se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R" en donde R' y R" se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R" en donde R' y R" se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

ANEXOS

X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
Poderes, si fuere el caso.
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
X Copia de la publicación PCT
X Copia informe búsqueda internacional.
X Copia de la Opinión Escrita
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA).
Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
Arte final 12 x 12
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
Otros.

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA _____

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0017430

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2012 - 11:34:59

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456036324	21/02/2012	3.870.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-030983- -00000-0000

Fecha: 2012-02-22 14:06:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 482

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0017432

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2012 - 11:34:59

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456036324	21/02/2012	3.870.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
43	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	1.290.000.00
				$1.290.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N DOSCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-030983- -00000-0000

Fecha: 2012-02-22 14:06:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 482

6

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 February 2011 (24.02.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/022439 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/54 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/045816

(22) International Filing Date:
17 August 2010 (17.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/234,617 17 August 2009 (17.08.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INTELLIKINE, INC.** [US/US]; 10931 North Torrey Pines Road, Suite 103, La Jolla, CA 92037 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **REN, Pingda** [CN/US]; 4148 Twilight Ridge, San Diego, CA 92130 (US). **LIU, Yi** [US/US]; 4841 Barlows Landing Cove, San Diego, CA 92130 (US). **LI, Liansheng** [CN/US]; 4158 Decoro Street, Apt. 3, San Diego, CA 92122 (US). **CHAN, Katrina** [US/US]; 4026 Camino Calma, San Diego, CA 92122 (US). **WILSON, Troy, Edward** [US/US]; 575 Old Mill Road, San Marino, CA 91108 (US). **CAMPBELL, Simon, Fraser** [GB/GB]; Church Cliff House, Kingsdown, Deal, Kent CT14 8AT (GB).

(74) Agents: **WONG, Karen, K.** et al.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2011/022439 A1

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57) Abstract: Heterocyclic entities that modulate PI3 kinase activity, pharmaceutical compositions containing the heterocyclic entities, and methods of using these chemical entities for treating diseases and conditions associated with PI3 kinase activity are described herein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/45816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/54 (2010.01)
USPC - 514/228.5
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/228.5

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/212.06, 214.02, 222.8, 357, 361, 383 (text search - see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google Patents; Google
Search terms used: phosphatidylinositol 3-kinase, PI3 kinase, PI3K, P110, alpha, inhibitor, modulating, heteroaryl, benzoxazoly, benzimidazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, imidazopyridinyl, imidazoquinoline, cancer, proliferative, melanoma, hypertrophy, psoriasis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---- Y	US 2009/0054405 A1 (BOOKER et al.) 26 February 2009 (29.02.2009), para [0024]-[0042], [0251]-[0253], [1138], [1140]-[1145]	1-8, 13-21, 26-41, 43-53 ---------- 9-12, 22-25
X ---- Y	WO 2007/095588 A1 (NI et al.) 23 August 2007 (23.08.2007), pg 3, ln 2-5; pg 4, ln 12 to pg 5, ln 21; pg 39, ln 10-23; pg 45, ln 1-6; pg 211, ln 2-7; pg 211, ln 19 to pg 213, ln 25; pg 215, ln 30 to pg 216, ln 5; pg 229, ln 9-21	42, 46-53 ---------- 24
Y	US 2007/0213355 A1 (CAPRARO et al.) 13 September 2007 (13.09.2007), para [0008], [0011]-[0017], [0068]	9-12, 46-53
Y	2006/0106013 A1 (BREITFELDER et al.) 18 May 2006 (18.05.2006), abstract; para [0010]-[0030]	22-25, 46-53

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 October 2010 (01.10.2010)	16 NOV 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: KAREN K. WONG
WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1050

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	16 NOV 2010
Applicant's or agent's file reference 35280-727601	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 10/45816	17 August 2010 (17.08.2010)	17 August 2009 (17.08.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 31/54 (2010.01)
USPC - 514/228.5

Applicant INTELLIKINE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	01 October 2010 (01.10.2010)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	9-12, 22-25	YES
	Claims	1-8, 13-21, 26-53	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-53	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-53	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-4, 6-8, 13-17, 19-21, 26-28, 32-37, 43-45 and 46-53/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45) lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2009/0054405 A1 to Booker et al. (hereinafter 'Booker').

Regarding claim 1, Booker teaches a compound of Formula I or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, A3 is CR5, A4 is CR6, R3, R5 and R6 are H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
X is O or S (para [0032]);
W1 is N or CR3, W2 is N or CR4, W3 is N or CR5, W4 is N or CR6, wherein no more than two N atoms are adjacent (para [0028] and [0036]);
W5 is N or CR7 (para [0028] and [0036]);
W6 is N or CR8 (para [0028] and [0036]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]);
R3 and R4 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R5, R6 , R7 and R8 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]).

Regarding claim 2, Booker further teaches wherein the compound has the formula of claim 2 (para [0025]-[0041]).

Regarding claim 3, Booker further teaches wherein:
W1 is CR3, W2 is CR4, W3 is CR5, W4 is N, W5 is CR7, and W6 is CR8 (para [0042], R4 is quinolinyl); or
W1 is CR3, W2 is N, W3 is CR5, W4 is N, W5 is CR7, and W6 is CR8 (para [0042], R4 is quinazolinyl).

Regarding claim 4, Booker further teaches wherein W5 and W6 are CH (para [0042], R4 is quinolinyl).

Regarding claim 6, Booker further teaches wherein R1 is H (para [0042], R4 is quinolinyl).

Regarding claim 7, Booker further teaches wherein W1 is CR3 and R3 is alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0028], [0036] and [0039]-[0041]).

Regarding claim 8, Booker further teaches wherein R3 is aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl (para [0039]-[0041]).

Regarding claim 13, Booker further teaches wherein X is O (para [0032]).

Regarding claim 14, Booker teaches a compound of Formula II or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, A3 is CR5, A4 is CR6, R3, R5 and R6 are H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
X is O or S (para [0032]);
W1 is S, N, NR3 or CR3, W2 is N or CR4, W3 is S, N or CR5, W4 is N or C, and W7 is N or C, wherein no more than two N atoms are adjacent (para [0028] and [0036]);
W5 is N or CR7 (para [0028] and [0036]);
W6 is N or CR8 (para [0028] and [0036]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]);
R3 and R4 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R5, R7 and R8 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]).

---------- continued in Supplemental Box ----------

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:
Box No. V 2. Citations and explanations:

Regarding claim 15, Booker further teaches wherein the compound has the formula of claim 15 (para [0025]-[0041]).

Regarding claim 16, Booker further teaches wherein:
W1 is NR3, W2 is CR4, W3 is N, W4 is C, W5 is CR7, and W6 is CR8 (para [0042], R4 is benzimidazolyl); or
W1 is S, W2 is CR4, W3 is N, W4 is C, W5 is CR7, and W6 is CR8 (para [0042], R4 is benzothiazolyl).

Regarding claim 17, Booker further teaches wherein W5 and W6 are CH (para [0042], R4 is benzimidazolyl).

Regarding claim 19, Booker further teaches wherein R1 is H (para [0042], R4 is benzimidazolyl).

Regarding claim 20, Booker further teaches wherein W1 is CR3 and R3 is alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0028], [0036] and [0039]-[0041]).

Regarding claim 21, Booker further teaches wherein R3 is aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl (para [0039]-[0041]).

Regarding claim 26, Booker further teaches wherein R1 is alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]).

Regarding claim 27, Booker further teaches wherein X is O (para [0032]).

Regarding claim 28, Booker further teaches wherein W7 is C (para [0042], R4 is benzimidazolyl).

Regarding claim 32, Booker teaches a compound of Formula IV or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, R3 is H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
W1 is N or CR3, W2 is N or CR4, W3 is N or CR5, W4 is N or CR6, wherein no more than two N atoms are adjacent (para [0028] and [0036]);
W5 is N or CR7 (para [0028] and [0036]);
W6 is N or CR8 (para [0028] and [0036]);
Wa and Wb are independently N or CR9 (para [0029]-[0030]);
Wc is N, and Wd is O or S (para [0025] and [0032]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]);
R3 and R4 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]);
R5, R6 , R7 and R8 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R9 is alkyl or halo (para [0037]-[0038]).

Regarding claim 33, Booker further teaches wherein Wb is N (para [0029]).

Regarding claim 34, Booker further teaches wherein Wa is CR9 and R9 is alkyl (para [0030] and [0038]).

Regarding claim 35, Booker teaches a compound of Formula V or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, R3 is H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
W1 is S, N, NR3 or CR3, W2 is N or CR4, W3 is S, N or CR5, W4 is N or C, and W7 is N or C, wherein no more than two N atoms are adjacent (para [0028] and [0036]);
W5 is N or CR7 (para [0028] and [0036]);
W6 is N or CR8 (para [0028] and [0036]);
Wa and Wb are independently N or CR9 (para [0029]-[0030]);
Wc is N, and Wd is O or S (para [0025] and [0032]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]);
R3 and R4 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]);
R5, R7 and R8 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R9 is alkyl or halo (para [0037]-[0038]).

Regarding claim 36, Booker further teaches wherein Wb is N (para [0029]).

Regarding claim 37, Booker further teaches wherein Wa is CR9 and R9 is alkyl (para [0030] and [0038]).

---------- continued in next Supplemental Box ----------

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 43, Booker teaches a compound of formula VII or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, R3 is H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
X1 is CR3 (para [0028], [0036] and [0042], R4 is benzimidazolyl or quinolinyl);
X2 is NR4 or CR4==CR5 (para [0028], [0036] and [0042], R4 is benzimidazolyl or quinolinyl);
X3 is C (para [0028], [0036] and [0042], R4 is benzimidazolyl or quinolinyl);
X4 is CR7==CR8 (para [0028], [0036] and [0042], R4 is benzimidazolyl or quinolinyl);
X5 is CR6 (para [0028], [0036] and [0042], R4 is benzimidazolyl or quinolinyl);
Wa and Wb are independently N or CR9 (para [0029]-[0030]);
Wc is N, and Wd is O or S (para [0025] and [0032]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, acyl, or alkoxycarbonyl (para [0033]-[0034] and [0039]);
R3 and R4 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]);
R5, R6, R7 and R8 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R9 is alkyl or halo (para [0037]-[0038]).

Regarding claim 44, Booker further teaches wherein Wb is N (para [0029]).

Regarding claim 45, Booker further teaches wherein Wa is CR9 and R9 is alkyl (para [0030] and [0038]).

Regarding claim 46/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker teaches a method of inhibiting a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), comprising contacting the PI3 kinase with an effective amount of a compound of anyone of the preceding claims (para [1138] and [1140]-[1141]).

Regarding claim 47/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker further teaches wherein said step of contacting comprises contacting a cell that expresses said PI3 kinase (para [1142]-[1145]).

Regarding claim 48/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker further teaches wherein the PI3 kinase is PI3 kinase alpha (para [0024]).

Regarding claim 49/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker further teaches wherein the method further comprises administering a second therapeutic agent to the cell (para [0253]).

Regarding claim 50/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vivo (para [0251]).

Regarding claim 51/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vitro (para [1140]-[1141]).

Regarding claim 52/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker teaches a method of treating a condition associated with PI3 kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of any one of claims 1-45 (para [0251]).

Regarding claim 53/(1-4,6-8,13-17,19-21,26-28,32-37,43-45), Booker further teaches wherein the condition is selected from the group consisting of melanoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate and colon cancer (para [0252]).

Claims 42 and 46-53/42 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by WO 2007/095588 A1 to Ni et al. (hereinafter 'Ni').

Regarding claim 42, Ni teaches a compound of Formula VI or its pharmaceutically acceptable salts thereof (pg 4, ln 12 to pg 5, ln 21, formula I, X is CR3, R3 is H, W is N, L1 is CR9, R7 is H), wherein:
W1 is CR3 (pg 4, ln 20, V is CR2); W2 is CR4 (pg 4, ln 14-15, formula I);
Wa is CH or N (pg 4, ln 22 and pg 5, ln 14-16, L2 is CR6 or N, R6 is H);
R1 is hydrogen, alkyl, alkoxy, amino, halo, cyano, or nitro (pg 5, ln 14-16);
R3 is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, amino, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, halo, cyano, hydroxy, or nitro (pg 5, ln 3-13);
R4 is amido (pg 4, ln 14-15 and ln 23-26); and
R10 and R11 are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, amino, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, halo, cyano, hydroxy, or nitro (pg 4, ln 14-15; pg 5, ln 3-13 and ln 17-21).

Regarding claim 46/42, Ni teaches a method of inhibiting a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), comprising contacting the PI3 kinase with an effective amount of a compound of anyone of the preceding claims (pg 3, ln 2-5; pg 211, ln 19 to pg 212, ln 27; pg 229, ln 9-15 and ln 19-21).

Regarding claim 47/42, Ni further teaches wherein said step of contacting comprises contacting a cell that expresses said PI3 kinase (pg 213, ln 1-25).

---------- continued in next Supplemental Box ----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 48/42, Ni further teaches wherein the PI3 kinase is PI3 kinase alpha (pg 211, ln 2-7 and pg 212, ln 25-27).

Regarding claim 49/42, Ni further teaches wherein the method further comprises administering a second therapeutic agent to the cell (pg 45, ln 1-6).

Regarding claim 50/42, Ni further teaches wherein the contacting step takes place in vivo (pg 215, ln 30 to pg 216, ln 5).

Regarding claim 51/42, Ni further teaches wherein the contacting step takes place in vitro (pg 211, ln 19 to pg 213, ln 25).

Regarding claim 52/42, Ni teaches a method of treating a condition associated with PI3 kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of any one of claims 1-45 (pg 39, ln 10-12 and pg 229, ln 16-18).

Regarding claim 53/42, Ni further teaches wherein the condition is selected from the group consisting of glioma, melanoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate and colon cancer (pg 39, ln 13-23).

Claims 5, 18, 29-31, 38-41 and 46-53/(5,18,29-31,38-41) lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Booker.

Regarding claims 5 and 18, Booker does not specifically teach wherein R2 is amino. However, Booker does teach wherein R2 may be alkylamino (para [0025] and [0033]-[0034], formula I, R1 is H, R2 is C1-6 alkyl). It would have been obvious to one skilled in the art to replace the alkylamino group in the compound of Booker with amino group without undue experimentation, since such would have provided an alternatively substituted heteroaryl compound without changing the core structure of the PI3 kinase modulating compound.

Regarding claim 29, Booker teaches a compound of Formula III or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, A3 is CR5, A4 is CR6, and R3, R5 and R6 are H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
the compound has a 9-membered bicyclic heteroaryl structure with a R2-substituted benzoxazolyl group connected to the 5-membered ring of the bicyclic ring (para [0025], [0028], [0032]-[0034], [0036] and [0039]-[0041]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]);
R3 and R4 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R5, R6 , R7 and R8 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]).
Booker does not specifically teach wherein X is N and the 9-membered bicyclic heteroaryl is selected from the structures consisting of: W1 is CR3, W2 is C-benzoxazolyl substituted with R2 and W3 is S; W1 is N or NR3, W2 is CR4, and W3 is C-benzoxazolyl substituted with R2; and W1 is N or NR3 , W2 is NR4, and W3 is C-benzoxazolyl substituted with R2. However, Booker further teaches that the 9-membered bicyclic heteroaryl group may be benzothiophenyl (para [0042]), and Booker's definition of the bicyclic heteroaryl group should include within the scope such heteroaryl groups as thienopyridinyl, pyrrolopyridinyl and pyrazolopyridinyl, wherein said bicyclic heteraryl may connect to the benzoxazolyl group at 2- or 3-position of the heteroring. Therefore, it would have been obvious to one skilled in the art to select thienopyridinyl, pyrrolopyridinyl or pyrazolopyridinyl as one of the bicyclic rings without undue experimentation, since such would have provided a PI3 kinase modulating compound with an alternative heteroaryl structure.

Regarding claim 30, Booker further teaches wherein the compound has the structure of claim 30 wherein W1 is NR3 and W2 is CR4 (para [0025], [0028], [0032]-[0034], [0036] and [0039]-[0041], R4 is pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl).

Regarding claim 31, Booker further teaches wherein the compound has the structure of claim 31 wherein W1 is NR3 and W3 is CR5 (para [0025], [0028], [0032]-[0034], [0036] and [0039]-[0041], R4 is pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl).

Regarding claim 38, Booker teaches a compound of Formula V-B or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, A3 is CR5, A4 is CR6, R3, R5 and R6 are H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
W1 is CR3 (para [0028] and [0036]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]); and
R3 is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]).
Booker does not specifically teach wherein the 9-membered bicyclic heteroaryl group linked to benzoxazolyl is an imidazopyridinyl group. However, Booker further teaches that the 9-membered bicyclic heteroaryl group may be benzimidazolyl or benzothiazolyl (para [0042]), and Booker's definition of the bicyclic heteroaryl group should include within the scope such heteroaryl groups as imidazopyridinyl. Therefore, it would have been obvious to one skilled in the art to select imidazopyridinyl as one of the bicyclic rings without undue experimentation, since such would have provided a PI3 kinase modulating compound with an alternative heteroaryl structure.

---------- continued in next Supplemental Box ----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 39, Booker teaches a compound of Formula V-D or its pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0025]-[0041], formula I, A1 is CR3, A2 is CR4, R3 is H, and R4 is an optionally substituted fully unsaturated 8-10 membered bicyclic ring optionally including 1-3 heteroatoms per ring selected form N, O and S), wherein:
W1 is CR3 (para [0028] and [0036]);
W5 is CR7 (para [0028] and [0036]);
Wa and Wb are independently N or CR9 (para [0029]-[0030]);
Wc is N, and Wd is O or S (para [0025] and [0032]);
R1 and R2 are independently hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0033]-[0034] and [0039]-[0041]);
R3 is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]);
R7 is hydrogen, alkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, amido, acyl, acyloxy, alkoxycarbonyl, sulfonamido, halo, cyano, or hydroxy (para [0039]-[0041]); and
R9 is alkyl or halo (para [0037]-[0038]).
Booker does not specifically teach wherein the R1-substituted 9-membered bicyclic heteroaryl group is an imidazopyridinyl group. However, Booker further teaches that the 9-membered bicyclic heteroaryl group may be benzimidazolyl or benzothiazolyl (para [0042]), and Booker's definition of the bicyclic heteroaryl group should include within the scope such heteroaryl groups as imidazopyridinyl. Therefore, it would have been obvious to one skilled in the art to select imidazopyridinyl as one of the bicyclic rings without undue experimentation, since such would have provided a PI3 kinase modulating compound with an alternative heteroaryl structure.

Regarding claim 40, Booker further teaches wherein Wb is N (para [0029]).

Regarding claim 41, Booker further teaches wherein Wa is CR9 and R9 is alkyl (para [0030] and [0038]).

Regarding claim 46/(5,18,29-31,38-41), Booker teaches a method of inhibiting a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), comprising contacting the PI3 kinase with an effective amount of a compound of anyone of the preceding claims (para [1138] and [1140]-[1141]).

Regarding claim 47/(5,18,29-31,38-41), Booker further teaches wherein said step of contacting comprises contacting a cell that expresses said PI3 kinase (para [1142]-[1145]).

Regarding claim 48/(5,18,29-31,38-41), Booker further teaches wherein the PI3 kinase is PI3 kinase alpha (para [0024]).

Regarding claim 49/(5,18,29-31,38-41), Booker further teaches wherein the method further comprises administering a second therapeutic agent to the cell (para [0253]).

Regarding claim 50/(5,18,29-31,38-41), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vivo (para [0251]).

Regarding claim 51/(5,18,29-31,38-41), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vitro (para [1140]-[1141]).

Regarding claim 52/(5,18,29-31,38-41), Booker teaches a method of treating a condition associated with PI3 kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of any one of claims 1-45 (para [0251]).

Regarding claim 53/(5,18,29-31,38-41), Booker further teaches wherein the condition is selected from the group consisting of melanoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate and colon cancer (para [0252]).

Claims 9-12 and 46-53/(9-12) lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Booker in view of US 2007/0213355 A1 to Capraro et al. (hereinafter 'Capraro').

Regarding claim 9, Booker does not specifically teach wherein W1 is CR3 and W2 is CR4; and R3 and R4 taken together form a cyclic moiety. However, Capraro further teaches an imidazoquinoline compound useful as PI3 kinase inhibitor, comprising a tricyclic heteroaryl structure of formula I wherein W1 is CR3 and W2 is CR4, and R3 and R4 taken together form a cyclic moiety (para [0008] and [0011]-[0017]). It would have been obvious to one skilled in the art to replace the bicyclic heteroaryl group in the compound of Booker with the tricyclic imidazoquinolinyl group of Capraro without undue experimentation, since both heteroaryl groups contribute to PI3 kinase modulating properties, and such would have provided a PI3 kinase inhibitor compound with an alternative heteroaryl structure.

Regarding claim 10, Capraro further teaches wherein R3 and R4 taken together form a 5-membered heterocyclic ring (para [0011]).

Regarding claim 11, Capraro further teaches wherein W4 is N (para [0011]).

Regarding claim 12, Capraro further teaches wherein the cyclic moiety is further substituted with aryl or heteroaryl (para [0068]).

Regarding claim 46/(9-12), Booker teaches a method of inhibiting a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), comprising contacting the PI3 kinase with an effective amount of a compound of anyone of the preceding claims (para [1138] and [1140]-[1141]).

Regarding claim 47/(9-12), Booker further teaches wherein said step of contacting comprises contacting a cell that expresses said PI3 kinase (para [1142]-[1145]).

---------- continued in next Supplemental Box ----------

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 48/(9-12), Booker further teaches wherein the PI3 kinase is PI3 kinase alpha (para [0024]).

Regarding claim 49/(9-12), Booker further teaches wherein the method further comprises administering a second therapeutic agent to the cell (para [0253]).

Regarding claim 50/(9-12), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vivo (para [0251]).

Regarding claim 51/(9-12), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vitro (para [1140]-[1141]).

Regarding claim 52/(9-12), Booker teaches a method of treating a condition associated with PI3 kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of any one of claims 1-45 (para [0251]).

Regarding claim 53/(9-12), Booker further teaches wherein the condition is selected from the group consisting of melanoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate and colon cancer (para [0252]).

Claims 22-23, 25 and 46-53/(22-23,25) lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Booker in view of US 2006/0106013 A1 to Breitfelder et al. (hereinafter 'Breitfelder').

Regarding claim 22, Booker does not specifically teach wherein W1 is CR3 and W2 is CR4; and R3 and R4 taken together form a cyclic moiety. However, Breitfelder further teaches a PI3 kinase modulating compound comprising a tricyclic heterocyclic structure of formula II wherein W1 is CR3 and W2 is CR4, and R3 and R4 taken together form a cyclic moiety (abstract; para [0010]-[0030], formula I, j is 1). It would have been obvious to one skilled in the art to replace the bicyclic group in the compound of Booker with the tricyclic group of Breitfelder without undue experimentation, since both polycyclic groups contribute to PI3 kinase modulating properties, and such would have provided a PI3 kinase inhibitor compound with an alternative heterocyclic structure.

Regarding claim 23, Breitfelder further teaches wherein R3 and R4 taken together form a 5-membered heterocyclic ring (para [0010]).

Regarding claim 25, Breitfelder further teaches wherein the cyclic moiety is further substituted with amido or amino (para [0021]-[0030]).

Regarding claim 46/(22-23,25), Booker teaches a method of inhibiting a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), comprising contacting the PI3 kinase with an effective amount of a compound of anyone of the preceding claims (para [1138] and [1140]-[1141]).

Regarding claim 47/(22-23,25), Booker further teaches wherein said step of contacting comprises contacting a cell that expresses said PI3 kinase (para [1142]-[1145]).

Regarding claim 48/(22-23,25), Booker further teaches wherein the PI3 kinase is PI3 kinase alpha (para [0024]).

Regarding claim 49/(22-23,25), Booker further teaches wherein the method further comprises administering a second therapeutic agent to the cell (para [0253]).

Regarding claim 50/(22-23,25), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vivo (para [0251]).

Regarding claim 51/(22-23,25), Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vitro (para [1140]-[1141]).

Regarding claim 52/(22-23,25), Booker teaches a method of treating a condition associated with PI3 kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of any one of claims 1-45 (para [0251]).

Regarding claim 53/(22-23,25), Booker further teaches wherein the condition is selected from the group consisting of melanoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate and colon cancer (para [0252]).

Claims 24 and 46-53/24 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Booker in view of Breitfelder and further in view of Ni.

Regarding claim 24, Booker and Breitfelder do not specifically teach wherein W4 is N. However, Ni further teaches a PI3 kinase inhibitor compound comprising an imidazopyridine structure which corresponds to the bicyclic heteroaryl structure of formula II wherein W4 is N (pg 3, ln 2-5; pg 4, ln 12 to pg 5, ln 21, formula I, X is CR3, R3 is H, W is N). It would have been obvious to one skilled in the art to incorporate the imidazopyridine structure of Ni into the tricyclic heterocyclic structure of Booker and Breitfelder without undue experimentation, since both polycyclic groups contribute to PI3 kinase modulating properties, and such would have provided a PI3 kinase inhibitor compound with an alternative heterocyclic structure.

Regarding claim 46/24, Booker teaches a method of inhibiting a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3 kinase), comprising contacting the PI3 kinase with an effective amount of a compound of anyone of the preceding claims (para [1138] and [1140]-[1141]).

Regarding claim 47/24, Booker further teaches wherein said step of contacting comprises contacting a cell that expresses said PI3 kinase (para [1142]-[1145]).

---------- continued in next Supplemental Box ----------

16

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/45816

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 48/24, Booker further teaches wherein the PI3 kinase is PI3 kinase alpha (para [0024]).

Regarding claim 49/24, Booker further teaches wherein the method further comprises administering a second therapeutic agent to the cell (para [0253]).

Regarding claim 50/24, Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vivo (para [0251]).

Regarding claim 51/24, Booker further teaches wherein the contacting step takes place in vitro (para [1140]-[1141]).

Regarding claim 52/24, Booker teaches a method of treating a condition associated with PI3 kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound of any one of claims 1-45 (para [0251]).

Regarding claim 53/24, Booker further teaches wherein the condition is selected from the group consisting of melanoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate and colon cancer (para [0252]).

Claims 1-53 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. de Serie 61/234.617, presentada el 17 de agosto de 2009, la cual se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La actividad de las células se puede regular por señales externas que estimulan o inhiben los eventos intracelulares. El proceso mediante el cual las señales estimuladoras o inhibidoras se transmiten hacia una célula y dentro de ella para provocar una respuesta se denomina transducción de señales. Durante las últimas décadas, se han elucidado numerosos eventos de transducción de señales y se ha descubierto que desempeñan un papel central en una variedad de respuestas biológicas. Se han detectado defectos en diversos componentes de las vías de transducción de señales que son responsables de una vasta cantidad de enfermedades que incluyen numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234).

[0003] Las quinasas representan una clase importante de moléculas de señalización. Las quinasas por lo general se pueden clasificar en proteínas quinasas y quinasas lipídicas, y ciertas quinasas exhiben ambas especificidades. Las proteínas quinasas son enzimas que

18

fosforilan otras proteínas y/o a sí mismas (es decir, autofosforilación). Las proteínas quinasas se pueden clasificar generalmente en tres grupos importantes, en función de la utilización del sustrato: tirosina quinasas, que predominantemente fosforilan sustratos en residuos de tirosina (por ejemplo, erb2, receptor PDGF, receptor EGF, receptor VEGF, src, abl), serina/treonina quinasas que predominantemente fosforilan sustratos en residuos de serina y/o treonina (por ejemplo, mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) y quinasas de doble especificidad, que fosforilan sustratos en residuos de tirosina, serina y/o treonina.

[0004] Las quinasas lipídicas son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos dentro de las células. Estas enzimas, así como los lípidos fosforilados resultantes y moléculas orgánicas biológicamente activas derivadas de lípidos, desempeñan un rol en varios procesos fisiológicos diferentes, entre ellos, la proliferación, migración, adhesión y diferenciación celular. Un grupo particular de quinasas lipídicas comprende las quinasas lipídicas de membrana, es decir, quinasas que catalizan las fosforilación de lípidos contenidos en las membranas celulares o asociados con las mismas. Los ejemplos de dichas enzimas incluyen fosfoinositida(s) quinasas (tales como PI3-quinasas, PI4-quinasas), diacilglicerol quinasas y esfingosina quinasas.

[0005] La vía de señalización de las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) es uno de los sistemas más mutados en los cánceres humanos. La señalización de PI3K está involucrada

en muchas otros estados de enfermedad, entre ellos, dermatitis de contacto alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, trastornos relacionados con complicaciones diabéticas y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

[0006] Las PI3K son miembros de una familia única y conservada de quinasas lipídicas intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH en fosfatidilinositoles o fosfoinositidas. La familia de PI3K comprende 15 quinasas con especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación bien diferentes (Katso et al., 2001). Las PI3K de clase I (p110α, p110β, p110δ y p110γ) se activan típicamente por tirosina quinasas o receptores acoplados a la proteína G para generar PIP3, que hace intervenir efectores corriente abajo, tales como los que se encuentran en las vías de Akt/PDK1, mTOR, las quinasas de la familia Tec y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3-K de clase II y III desempeñan un papel clave en el tráfico intracelular a través de la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P_2.

[0007] La isoforma alfa (α) de PI3K se ha implicado, por ejemplo, en una variedad de cánceres humanos. Se ha demostrado que la angiogénesis requiere selectivamente la isoforma α de PI3K en el control de la migración celular endotelial. (Graupera et al, Nature 2008;453;662-6). Se cree que las mutaciones en la codificación genética para PI3K α o las mutaciones que conducen a la regulación

20

positiva de PI3K α ocurren en numerosos cánceres humanos, tales como cáncer de pulmón, estómago, endometrio, ovario, vejiga, mama, colon, cerebro y piel. A menudo, las mutaciones en el gen codificador de PI3K α son mutaciones puntuales concentradas dentro de diversos puntos en los dominios helicoidales y quinasa, tales como E542K, E545K y H1047R. Se ha demostrado que muchas de estas mutaciones son mutaciones de ganancia de función oncogénicas. Debido a la alta tasa de mutaciones de PI3K α, la focalización de esta vía podrá proporcionar valiosas oportunidades terapéuticas. Mientras otras isoformas de PI3K, tales como PI3K δ o PI3K γ, se expresan principalmente en células hematopoyéticas, PI3K α, junto a PI3K β, se expresan constitutivamente.

[0008] La isoforma delta (δ) de PI3K de clase I se ha implicado, en particular, en una cantidad de enfermedades y procesos biológicos. PI3K δ se expresa principalmente en células hematopoyéticas, que incluyen leucocitos, tales como células T, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, células B y macrófagos. La PI3K δ está íntegramente involucrada en las funciones del sistema inmunológico de los mamíferos, tales como la función de las células I, activación de las células B, activación de los mastocitos, función de las células dendríticas y actividad de los neutrófilos. Debido a su rol integral en la función del sistema inmunológico, la PI3K δ también está involucrada en una variedad de enfermedades relacionadas con una respuesta inmune no deseada, tales como reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, angiogénesis mediada por inflamación, artritis reumatoide, enfermedades

autoinmunes, tales como lupus, asma, enfisema y otras enfermedades respiratorias. Otra PI3K de clase I involucrada en la función del sistema inmune incluye PI3K γ, que desempeña un papel en la señalización de leucocitos y se ha implicado en inflamación, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes, tales como lupus.

[0009] Los mediadores corriente abajo de la vía de transducción de señales PI3K incluyen Akt y el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR). Akt posee un dominio de homología con pleckstrina (PH) que se une con PIP3, lo cual conduce a la activación de Akt quinasa. Akt fosforila numerosos sustratos y es un efector central corriente abajo de PI3K para diversas respuestas celulares. Una función importante de Akt es aumentar la actividad de mTOR, a través de la fosforilación de TSC2 y otros mecanismos. mTOR es una serina-treonina quinasa relacionada con las quinasas lipídicas de la familia PI3K. mTOR se ha implicado en una amplia gama de procesos biológicos, que incluyen crecimiento celular, proliferación celular, motilidad celular y supervivencia. Se ha detectado la desregulación de la vía de mTOR en diversos tipos de cáncer. mTOR es una quinasa multifuncional que integra señales del factor de crecimiento y nutrientes para regular la traducción de proteínas, captación de nutrientes, autofagia y función mitocondrial.

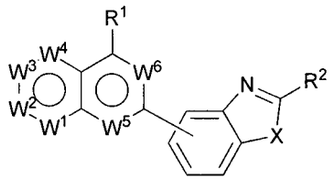
[0010] La desregulación de las vías de señalización medidas por muchas otras quinasas es un factor clave en el desarrollo de enfermedades humanas. La expresión o actividad aberrante o excesiva de la proteína quinasa se ha

observado en numerosos estados de enfermedad, entre ellos, enfermedades proliferativas benignas y malignas, trastornos tales como dermatitis de contacto alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, trastornos relacionados con complicaciones diabéticas y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo

[0011] Como tales, las quinasas, en particular las quinasas lipídicas, tales como las PI3K y las proteínas quinasas, tales como mTOR, son objetivos principales para el desarrollo de fármacos. La presente invención aborda una necesidad en la técnica al proporcionar una nueva clase de inhibidores de quinasa.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0012] En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O o S o N;

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O, W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O, W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

23

W^6 es N o CR^8;

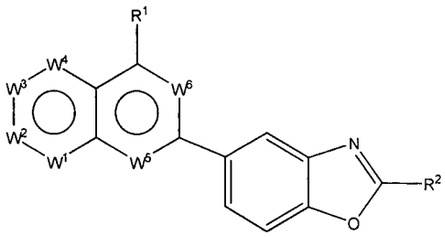
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0013] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



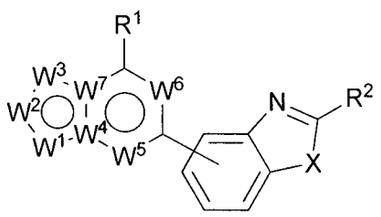
[0014] En otras realizaciones de los compuestos de fórmula I, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; W^1 es N, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; o W^1 es CR^3, W^2 es N, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En algunas realizaciones, W^5 y W^6 son CH. En otras realizaciones, R^2 es amino. En otras realizaciones adicionales, R^1 es H.

[0015] En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, W^1 es CR^3 y R^3 alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. En algunas realizaciones, R^3 es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. En otras realizaciones, W^1 es CR^3 y W^2 es CR^4; y R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico. En una realización, R^3 y R^4 tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros. En algunas realizaciones, W^4 es N. En otras realizaciones, X es O.

[0016] También se proporcionan compuestos de fórmula I, en donde el resto cíclico se sustituye también por alquilo,

heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0017] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O o S o N;

W^1 es S, N, NR^3 o CR^3, W^2 es N o CR^4, W^3 es S, N o CR^5, W^4 es N o C y W^7 es N o C, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

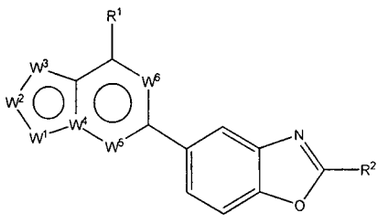
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo,

heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0018] En una realización, el compuesto de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



[0019] En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es N y W^6 es CR^8; W^1 es NR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; W^1 es S, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; o W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es S, W^4 es C, W^5 es N y W^6 es N. En algunas realizaciones, W^5 y W^6 son CH. En otras realizaciones, R^2 es amino. En

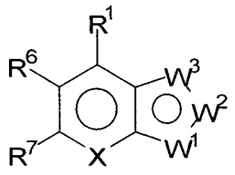
otras realizaciones adicionales, R^1 es H.

[0020] En algunas realizaciones, W^1 es CR^3 y R^3 alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. En otras realizaciones, R^3 es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. En algunas realizaciones, W^1 es CR^3 y W^2 es CR^4; y R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico. En otras realizaciones, R^3 y R^4 tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros.

[0021] En algunas realizaciones, W^4 es N. En otras realizaciones, el resto cíclico se sustituye también por alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. En otras realizaciones adicionales, R^1 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R''

en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, X es O. En otras realizaciones de los compuestos de fórmula II, W^7 es C.

[0022] La invención proporciona además un compuesto de fórmula III:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3, W^2 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2 y W^3 es S;

W^1 es CR^3, W^2 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2 y W^3 es CR^5;

W^1 es N o NR^3, W^2 es CR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2;

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2; o

W^1 es N o NR^3, W^2 es NR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2;

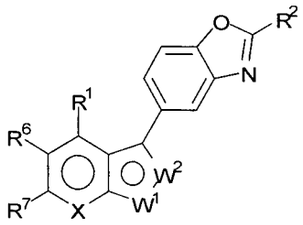
X es N;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

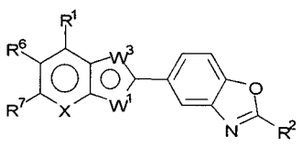
R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0023] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula III, el compuesto es:



en donde W^1 es CR^3 o NR^3 y W^2 es CR^4.

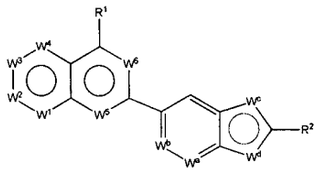
[0024] En una realización, el compuesto es:



en donde W^1 es CR^3 o NR^3 y W^3 es CR^5.

[0025] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV:

30



Fórmula IV

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O; W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O; W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

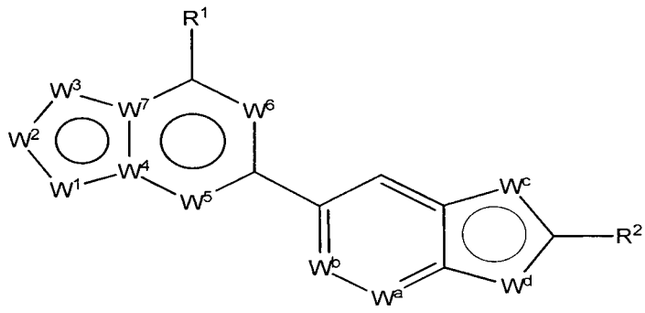
R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0026] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IV, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; W^1 es N, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; o W^1 es CR^3, W^2 es N, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IV, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[0027] La invención proporciona también un compuesto de fórmula V:



Fórmula V

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es S, N, NR^3 o CR^3, W^2 es N o CR^4, W^3 es S, N o CR^5, W^4 es N o C y W^7 es N o C, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar

un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

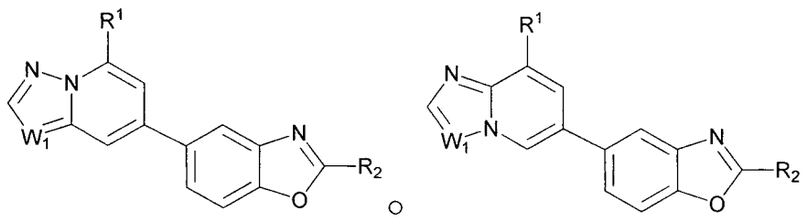
[0028] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula V, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es N y W^6 es CR^8. En otras realizaciones adicionales, W^1 es NR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es S, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es S, W^4 es C, W^5 es N y W^6 es N.

[0029] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula

3A

V, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[0030] Asimismo, la invención proporciona compuestos de fórmula V-A y V-B:



Fórmula V-A

o

Fórmula V-B

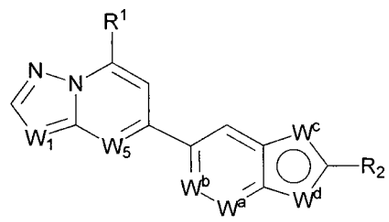
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3;

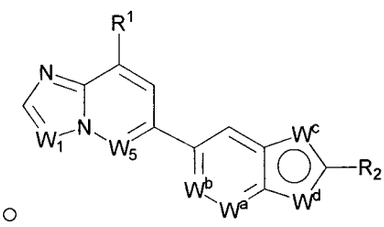
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

y R^3 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0031] También se proporcionan en la presente compuestos de fórmula V-C y V-D:



o



Fórmula V-C Fórmula V-D

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3;

W^5 es N o CR^7;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^7 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi,

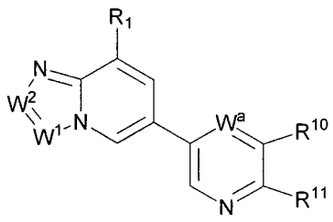
alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0032] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula V-C o V-D, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[0033] También se proporcionan en la presente un compuesto de fórmula VI:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3; W_2 es CR^4;

W^a es CH o N;

R^1 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

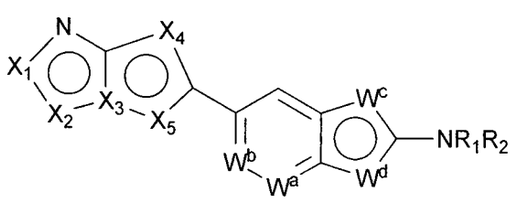
R^3 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^4 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0034] La invención proporciona además un compuesto de fórmula VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

X_1 es CR^3, NR^3, o S;

X_2 es CR^4, NR^4, CR^4 ----CR^5, o CR^4 ----NR^5;

X_3 y X_4 son independientemente C o N;

X_5 es CR^6, NR^6, o S;

X_4 es CR^7, NR^7, CR^7 ----CR^8, o CR^7 ----NR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido,

amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[0035] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VII, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[0036] En otra realización adicional, la presente invención proporciona una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos descritos en la presente. En algunas realizaciones, la composición es una forma líquida, sólida, semisólida, gel o aerosol.

[0037] En otra realización adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir una fosfatidil inositol-3 quinasa (PI3 quinasa) que comprende: poner en contacto la PI3 quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente. En algunas realizaciones, la PI3 quinasa es PI3 quinasa alfa. El paso de poner en contacto puede comprender además poner en contacto una célula que expresa una o más PI3 quinasas de

tipo I, incluyendo PI3 quinasa alfa. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente terapéutica a la célula.

[0038] La presente invención proporciona también un método para tratar un trastorno asociado con la PI3 quinasa que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente. En algunas realizaciones, el trastorno asociado con la PI3 quinasa se selecciona del grupo que consiste en asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxis, artritis reumatoide, enfermedad injerto contra huésped, lupus eritematoso, psoriasis, reestenosis, hipertrofia prostática benigna, diabetes, pancreatitis, glomerulonefritis proliferativa, enfermedad hepática inducida por diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, eczema, esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0039] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan a modo de referencia a la presente con el mismo alcance que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se incorporara a modo de referencia de manera específica e individual.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0040] Las características novedosas de la invención se indican con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención en referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y a los dibujos adjuntos, en los que:

[0041] La figura 1 ilustra la selectividad y potencia de la inhibición de un compuesto ejemplar de la invención (por ejemplo, compuesto 54) con respecto a una serie de quinasas.

[0042] La figura 2 muestra que un compuesto ejemplar de la invención (por ejemplo, compuesto 54) inhibe la vía de PI3K y la proliferación de células tumorales con una mutación de PI3Kα.

[0043] La figura 3 muestra la inhibición de la angiogénesis por parte de un compuesto de la invención y la comparación de la actividad de un inhibidor no específico de las PI3K (Pan-PI3K Inh).

[0044] La figura 4 muestra la eficacia *in vivo* de un compuesto de la invención mediante comparación con un inhibidor de Pan-PI3K, según se mide por el peso del tumor y los marcadores corriente abajo de la actividad de quinasa, así como la comparación del efecto en la glucosa en sangre.

[0045] La figura 5 muestra el impacto de un compuesto de la invención en el tamaño del tumor, y que la localización

y viabilidad de las células de zona B marginal derivadas del bazo no se ven afectadas por el compuesto, en contraste con un inhibidor de Pan-PI3K.

[0046] La figura 6 muestra la eficacia *in vivo* de un compuesto de la invención contra un tumor que carece una mutación de PI3Kα, en comparación con un inhibidor de quinasa con especificidad para mTor.

[0047] La figura 7 muestra el efecto sinergístico de combinar un compuesto de la invención con un inhibidor de MEK.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0048] Si bien se muestran y describen realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solamente. A los expertos en la técnica se les ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en la presente para la puesta en práctica de la invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes queden abarcados por las mismas.

[0049] A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los mismos significados tal como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la cual

corresponde esta invención. Todas las patentes y publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan a modo de referencia.

[0050] Como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0051] Tal como se usa en la presente, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico u otro resto. Ejemplos no taxativos incluyen moléculas orgánicas o inorgánicas, simples o complejas, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina y un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar diversos compuestos, por ejemplo, pequeñas moléculas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos en base a diversas estructuras de núcleo. Asimismo, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para detección sistemática, tales como extractos de plantas y animales, y similares. Un técnico experto podrá reconocer fácilmente que no hay un límite en cuanto a la naturaleza estructural de los agentes de la presente invención.

[0052] El término "agonista", tal como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína objetivo, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína objetivo. En consecuencia, el término "agonista"

se define en el contexto del rol biológico del polipéptido objetivo. Si bien los agonistas preferidos en la presente interactúan específicamente (por ejemplo, se unen) con el objetivo, también se incluyen específicamente en esta definición los compuestos que inician o mejoran una actividad biológica del polipéptido objetivo al interactuar con otros miembros de la vía de transducción de señales a la cual pertenece el polipéptido objeto.

[0053] Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan indistintamente y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína objetivo, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína objetivo. En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del rol biológico de la proteína objetivo. Si bien los antagonistas preferidos en la presente interactúan específicamente (por ejemplo, se unen) con el objetivo, también se incluyen específicamente en esta definición los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína objetivo al interactuar con otros miembros de la vía de transducción de señales a la cual pertenece la proteína objeto. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, crecimiento o diseminación de un tumor, o una respuesta inmune no deseada tal como se manifiesta en una enfermedad autoinmune.

[0054] Un "agente anticancerígeno", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de un trastorno neoplásico. Una

clase de agentes anticancerígenos comprende los agentes quimioterapéuticos. "Quimioterapia" se refiere a la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, entre ellos, por vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación, o en forma de un supositorio.

[0055] El término "proliferación celular" se refiere a un fenómeno mediante el cual la cantidad de células cambia como resultado de una división. Este término también comprende el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (es decir, aumentó de tamaño) de acuerdo con una señal proliferativa.

[0056] Los términos "coadministración", "administración en combinación con", y sus equivalentes gramaticales, comprenden la administración de dos o más agentes a un animal, de modo tal que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones independientes, administración en diferentes momentos en composiciones separadas, o administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

[0057] Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a la cantidad de un compuesto descrito en el presente que es suficiente para causar la aplicación prevista, incluyendo, a modo no taxativo, el tratamiento de enfermedades, según se define a continuación. La cantidad terapéuticamente efectiva puede

variara dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto o enfermedad que se está tratando, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el modo de administración y similares, los cuales puedes determinarse fácilmente por un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células objetivo, por ejemplo, reducción de plaquetas y/o migración de células. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administran en combinación con otros compuestos, el horario de administración, el tejido al cual se administra y el sistema de administración física que sirve de vehículo.

[0058] "Tratamiento", "tratar", "paliar" y "mejorar", tal como se utilizan en la presente, se emplean indistintamente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, a modo no taxativo, beneficios terapéuticos y/o beneficios profilácticos. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo tal que se observa una mejora en el paciente, sin perjuicio de que el paciente pueda seguir afectado por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente

que padece uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya efectuado un diagnóstico de esta enfermedad.

[0059] "Efecto terapéutico", tal como se usa en la presente, comprende un efecto terapéutico y/o un beneficio profiláctico, tal como se describe anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o trastorno, retrasar o eliminar el inicio de síntomas de una enfermedad o trastorno, ralentizar, detener o revertir la evolución de una enfermedad o trastorno, o cualquier combinación de los anteriores.

[0060] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases

inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición básica farmacéuticamente aceptable se selecciona de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

[0061] "Vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualesquiera solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de retraso de absorción e isotónicos, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ingredientes activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

[0062] La "transducción de señales" es un proceso durante el cual las señales estimuladoras o inhibidoras se transmiten hacia una célula y dentro de ésta para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de la vía de

transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas a la misma vía de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

[0063] El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" aplicado a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente de reducir selectivamente la actividad de señalización objetivo en comparación con la actividad de señalización no objetivo, a través de la interacción directa o indirecta con el objetivo.

[0064] El término "B-ALL" tal como se utiliza en la presente se refiere a la leucemia linfoblástica aguda de células B.

[0065] "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un humano. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles en aplicaciones terapéuticas humanas y veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones, el paciente es humano.

[0066] "Terapia de radiación" se refiere a exponer a un paciente, usando métodos de rutina y composiciones conocidas por el profesional, a emisores de radiación, como radionucleótidos que emiten partículas alfa (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiación por transferencia lineal de energía baja (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por

ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP), o radiación de energía alta, incluyendo, a modo no taxativo, rayos x, rayos gamma y neutrones.

[0067] "Profármaco" indica un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente. Por ende, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero convertirse *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco suele ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retrasada en el organismo de un mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Una descripción de los profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia. El término "profármaco" también incluye vehículo enlazado covalentemente que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en la presente, se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de forma tal que las modificaciones se escinden, ya sea por manipulación de

rutina o *in vivo*, del compuesto activo base. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto se une a cualquier grupo que se escinde para formar un grupo hidroxi libre, un grupo amino libre o un grupo mercapto libre, respectivamente, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero. Los ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados de acetato, formiato y benzoato de un alcohol o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional de amina en el compuesto activo y similares.

[0068] El término "*in vivo*" se refiere a un evento que ocurre en el cuerpo de un sujeto.

[0069] El término "*in vitro*" se refiere a un evento que ocurre fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* comprende cualquier ensayo efectuado fuera de un sujeto del ensayo. Los ensayos *in vitro* comprenden ensayos basados en células, en los cuales se emplean células vivas o muertas. Los ensayos *in vitro* también comprenden ensayos sin células, en los cuales no se emplea ninguna célula intacta.

[0070] A menos que se especifique de otro modo, se pretende que las estructuras expresadas en el presente incluyan compuestos que difieran únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, en donde el hidrógeno se reemplaza por deuterio o tritio, o en donde el átomo de carbono se reemplaza por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C, se

encuentran dentro del alcance de esta invención.

[0071] Los compuestos de la presente invención también podrán contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos podrán estar radioetiquetados con isótopos radioactivos, tales como tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la misma.

[0072] Cuando se emplean rangos en la presente para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas de los mismos. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o a un rango numérico significa que el número o rango numérico indicado es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y por lo tanto, el número o rango numérico podrá variar, por ejemplo, entre 1% y 15% del número o rango numérico indicado. El término "comprende" (y términos relacionados como "comprendiendo", "tiene" o "incluye") incluye las realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método, proceso o similar, que "consisten" o "esencialmente consisten" en las características descritas.

[0073] Las siguientes abreviaturas y términos tiene los significados indicados aquí:

PI3-K = fosfoinositida 3-quinasa; PI = fosfatidilinositol; PDK = quinasa dependiente de fosfoinositida; DNA-PK = proteína quinasa dependiente de ácido desoxirribonucleico; PIKK = quinasa similar a fosfoinositida quinasa; AIDS = síndrome de inmunodeficiencia adquirido; TLC = cromatografía de capa fina; MeOH = metanol; y $CHCl_3$ = cloroformo.

[0074] Las abreviaturas usadas en la presente tiene el significado convencional dentro de la técnica química y biológica.

[0075] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene instauración, y tiene de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{10}). Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive, a pesar de que la presente definición también cubre la existencia del término "alquilo" donde no se designa un rango numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo C_1-C_4. Grupos alquilo típicos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butil isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, septilo, octilo, nonilo, decilo y similares. El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo (Me),

etilo (Et), *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metihexilo y similares. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0076] Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple de carbono-carbono. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclico.

[0077] "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, contiene al menos un enlace doble y tiene de dos a diez átomos de

carbono (por ejemplo, alquenilo C_2-C_{10}). Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C_2-C_5). El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0078] "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, contiene al menos un enlace triple y tiene de dos a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C_2-C_{10}). Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C_2-C_5). El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo,

57

carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0079] "Carboxaldehído" se refiere a un radical -(C=O)H.

[0080] "Carboxilo" se refiere a un radical -(C=O)OH.

[0081] "Ciano" se refiere a un radical -CN.

[0082] "Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno, y puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tiene 3 a 10 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo C_2-C_{10}). Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "3 a 10" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive. En algunas realizaciones, es un grupo cicloalquilo C_3-C_8. En algunas realizaciones, es un grupo cicloalquilo C_3-C_5. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, los siguientes restos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloseptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornilo y similares. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo,

trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0083] El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de cadena lineal, ramificada o configuración cíclica y combinaciones de las mismas, unidas a la estructura base a través de un oxígeno. Algunos ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, alquilo C_1-C_4 es un grupo alquilo que comprende alquilos de cadena lineal y ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

[0084] El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)). A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro,

trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0085] El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo con la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono carbonilo, en donde el grupo alcoxi tiene la cantidad indicada de átomos de carbono. De este modo, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del oxígeno a un conector carbonilo. "Alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en donde el grupo alcoxi es un grupo alcoxi inferior. En algunas realizaciones, alcoxi C_1-C_4 es un grupo alcoxi que comprende grupos alcoxi de cadena lineal y ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

[0086] El término "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en donde el grupo está unido a la estructura base a través de la funcionalidad carbonilo. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,

arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0087] "Acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-, (arilo)-C(O)-, (heteroarilo)-C(O)-, (heteroalquilo)-C(O)-, y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en donde el grupo está unido a la estructura base a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo C_1-C_{10} lo cual se refiere al número total de átomos de cadena o anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de los grupos aciloxi más el carbono carbonilo de acilo, es decir, tres átomos más de anillo o cadena más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos hetero de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, el "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo,

ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0088] "Aciloxi" se refiere a un radical R(C=O)O- en donde "R" es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, que son tal como se describen en la presente. En algunas realizaciones, es un radical aciloxi C_1-C_4 lo cual se refiere al número total de átomos de cadena o anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de los grupos aciloxi más el carbono carbonilo de acilo, es decir, tres átomos más de anillo o cadena más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos hetero de anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, el "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, -

62

$C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0089] "Amino" o "amina" se refiere a un grupo radical $-N(R^a)_2$, donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, a menos que se indique específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva. Cuando un grupo $-N(R^a)_2$ tiene dos R^a que no son hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros. Por ejemplo, $-N(R^a)_2$ pretende incluir, a modo no taxativo, 1-pirrolidinil y 4-morfolinil. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-$

$S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno de estos restos puede sustituirse opcionalmente según se define en la presente.

[0090] El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos $-NHR^a$ y NR^aR^a, cada uno de los cuales se describe anteriormente. Los N-óxidos se pueden preparar mediante tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la técnica estará familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

[0091] "Amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula $-C(O)N(R)_2$ o $-NHC(O)R$, donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo), y cada uno de dichos restos puede sustituirse opcionalmente. En algunas realizaciones, es un radical amida o amido C_1-C_4, que incluye el carbonil amida en el número total de carbonos en el radical. El R_2 de $-N(R)_2$ de la amida puede tomarse opcionalmente en conjunto con el nitrógeno al cual está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente por uno o más de los sustituyentes según se describe en la presente

para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido unida a un compuesto de fórmula (I), formando así un profármaco. Cualquier cadena lateral de carboxilo, amida o hidroxi en los compuestos descritos en la presente se pueden amidificar. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichas amidas son conocidos para los expertos en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en fuentes bibliográficas, tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, incorporado a la presente a modo de referencia en su totalidad.

[0092] "Aromático" o "arilo" se refiere a un radical aromático con seis a diez átomos del anillo (por ejemplo, C_6-C_{10} aromático o arilo C_6-C_{10}) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenil, fluorenilo y naftilo). Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarburo policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina "naftilideno". Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "6 a 10" se refiere a cada número entero en el rango

dado; por ejemplo, "6 a 10 átomos del anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos del anillo, 7 átomos del anillo, etc., hasta 10 átomos del anillo inclusive. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos con anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos del anillo). A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un resto arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0093] "Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical (aril)alquilo en el que el resto arilalquilo se une a través de la porción alquilo del resto. Arilo y alquilo son tal como se describen en la presente y se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

[0094] "Éster" se refiere a un radical químico de fórmula -COOR, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo). Cualquier cadena lateral de carboxilo, amida o hidroxi en los compuestos descritos en la presente se pueden esterificar. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichos ésteres son conocidos para los expertos en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en fuentes bibliográficas, tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, incorporado a la presente a modo de referencia en su totalidad. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un grupo éster está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0095] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical de alquilo, según se define anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales fluoro, según se definen anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede sustituirse opcionalmente, según se define anteriormente, por un grupo alquilo.

[0096] "Halo", "haluro" o alternativamente "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que estás sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los cuales halo es flúor.

[0097] "Heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen opcionalmente radicales alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y que tienen uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo que no sea carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo y combinaciones de los mismos. Se puede proporcionar un rango numérico, por ejemplo, heteroalquilo C_1-C_4, que se refiere a la longitud de la cadena en total, que en este ejemplo tiene 4 átomos de longitud. Por ejemplo, un radical $-CH_2OCH_2CH_3$ se denomina heteroalquilo "C_4", que incluye el centro del heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena de átomos. La

conexión al resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena heteroalquilo. Un grupo heteroalquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[0098] "Heteroalquilarilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)arilo donde heteroalquilo y arilo son tal como se describen en la presente y que están opcionalmente sustituidos por uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y arilo respectivamente.

[0099] "Heteroarilo" o alternativamente "heteroaromático" se refiere a un radical aromático de 5 a 18 miembros (por ejemplo, heteroarilo C_5-C_{13}) que incluye uno o más heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "5 a 18" se refiere a cada número entero en el rango

dado; por ejemplo, "5 a 18 átomos del anillo" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos del anillo, 6 átomos del anillo, etc., hasta 18 átomos del anillo inclusive. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se denominan añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión se denomina "piridilideno". Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar fusionado o no fusionado. El o los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más de los átomos de nitrógeno, si estuvieran presentes, pueden opcionalmente cuaternizarse. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, a modo no taxativo, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-

d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo,

triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00100] El heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos por uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como piridinil N-óxidos.

[00101] "Heteroarilalquilo" se refiere a un resto que tiene un resto heteroarilo, según se describe en la presente, conectado a un resto alquilo, según se describe en la presente, en donde la conexión a la parte restante de la molécula es a través del grupo alquilo. Heteroarilo y alquilo son tal como se describen en la presente y se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes como sustituyentes adecuados para heteroarilo y alquilo respectivamente.

[00102] "Heterocicloalquilo" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como "3 a 18" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "3 a 18 átomos del anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos del anillo, 4 átomos del anillo, etc., hasta 18 átomos del anillo inclusive. En algunas realizaciones, es heterocicloalquilo C_5-C_{10}. En algunas realizaciones, es heterocicloalquilo C_4-C_{10}. En algunas realizaciones, es heterocicloalquilo C_3-C_{10}. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o con puente. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo pueden opcionalmente oxidarse. Uno o más de los átomos de nitrógeno, si estuvieran presentes, pueden opcionalmente cuaternizarse. El radical heterocicloalquilo está parcial o completamente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, a modo no taxativo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo,

23

2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca específicamente de otro modo en esta memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00103] "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillo bicíclico en donde un anillo no aromático, generalmente con 3 a 7 átomos del anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, generalmente con 3 a 7 átomos del anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y no es

aromático.

[00104] "Heterocicloalquiloxi" se refiere a un resto (heterocicloalquilo)-O-, donde el resto heterocicloalquilo está unido al oxígeno través de un átomo de carbono, en donde el oxígeno funciona como un conector para unir el resto a un compuesto. El heterocicloalquilo es tal como se describe en la presente y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes descritos en la presente como adecuados para heterocicloalquilo.

[00105] Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están distribuidos en el espacio. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo entre sí, pero que no se pueden superponer. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde corresponda. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo entre sí. La esteroquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn, Ingold y Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la esteroquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatorio) en la que rotan el plan de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente

contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden generar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se pretende que las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos incluyan todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, opcionalmente formas puras y mezclas intermedias. Se pueden preparar isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Se puede analizar la actividad óptica de un compuesto mediante cualquier método adecuado, incluyendo, a modo no taxativo, cromatografía quiral y polarimetría, y se puede determinar el grado de predominancia de un estereoisómero sobre otro isómero.

[00106] Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z.

[00107] "Resto" se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos se suelen reconocer como entidades químicas integradas o unidas a una molécula.

[00108] "Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

[00109] "Oxa" se refiere al radical -O-.

[00110] "Oxo" se refiere al radical =O.

[00111] Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomerización. La

"tautomerización" es una forma de isomerización e incluye prototropía o tautomerización por desplazamiento de protones, que se considera un subgrupo de química ácido-básica. La "prototropía" o la "tautomerización por desplazamiento de protones" implica la migración de un protón, acompañada por cambios en el orden del enlace, a menudo el intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente. En los casos en que la tautomerización es posible (por ejemplo, en una solución), se puede lograr un equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización de ceto-enol. Un ejemplo específico de la tautomerización de ceto-enol es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-4-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización de fenol-ceto. Un ejemplo específico de la tautomerización de fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

[00112] Los compuestos de la presente invención también podrán contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos podrán estar radioetiquetados con isótopos radioactivos, tales como tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la misma.

[00113] Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en condiciones de reacción, se escindirá del material de partida, promoviendo así una reacción en un

lugar específico. Los ejemplos adecuados de dichos grupos, a menos que se especifique de otro modo, son átomos de halógeno, grupos de mesiloxi, p-nitrobencensulfoniloxi y tosiloxi.

[00114] "Grupo protector" tiene el significado convencionalmente asociado en la síntesis orgánica, es decir, un grupo que bloquea selectivamente uno o más lugares reactivos en un compuesto multifuncional de modo tal se puede llevar a cabo una reacción química selectivamente en otro lugar reactivo sin protección y de modo tal que el grupo se puede eliminar fácilmente una vez que la reacción selectiva se completa. Se describen una variedad de grupos protectores, por ejemplo, en T.H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Por ejemplo, una forma protegida de hidroxi existe cuando al menos uno de los grupos hidroxi presentes en un compuesto está protegido con un grupo protector de hidroxi. De la misma manera, se pueden proteger similarmente las aminas y otros grupos reactivos.

[00115] "Solvato" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto seleccionado de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en asociación física con una o más moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que un "compuesto de fórmula I" comprende al compuesto de fórmula I y solvatos del compuesto, así como mezclas de los mismos.

[00116] "Sustituido" significa que el grupo de referencia se puede sustituir por uno o más grupos adicionales

individualmente e independientemente seleccionados de acilo, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, carbohidrato, carbonato, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, éster, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, oxo, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, fosfato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamidilo, sulfoxilo, sulfonato, urea y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los grupos amino sustituidos comprenden aquellos que forman un anillo junto con el nitrógeno del grupo amino, por ejemplo, morfolino. Los sustituyentes en sí se pueden sustituir, por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más carbonos del anillo, y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los mencionados sustituyentes son conocidos por los expertos en la técnica y se encuentran en referencias tales como Greene y Wuts, indicada anteriormente.

[00117] "Sulfonilo" se refiere a los grupos: $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)-$(alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$(amino opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$(arilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$(heteroarilo opcionalmente sustituido), y $-S(O_2)-$(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

[00118] "Sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere a un radical $-S(=O)_2-NRR$, donde R se selecciona del grupo independientemente que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un

carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo). Los grupos R en -NRR del radical -$S(=O)_2$-NRR pueden tomarse en conjunto con el nitrógeno al cual está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunas realizaciones, es un sulfonamido C_1-C_{10}, en donde cada R en el sulfonamido contiene 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos, o 4 carbonos en total. Un grupo sulfonamido está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente.

[00119] "Sulfoxilo" se refiere a un radical -$S(=O)_2OH$.

[00120] "Sulfonato" se refiere a un radical -$S(=O)_2$-OR, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo). Un grupo sulfonato está opcionalmente sustituido en R por uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente.

[00121] En el caso de que los grupos sustituyentes se especifiquen por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, comprenden igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH_2O- es equivalente a -OCH_2-.

[00122] Los compuestos de la presente invención también incluyen formas cristalinas y amorfas de los mismos, incluyen, por ejemplo, polimorfos, seudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo

anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "forma novedosa" se pueden usar indistintamente en la presente y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, seudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se mencione una forma cristalina o amorfa en particular.

[00123] "Solvente", "solvente orgánico" y "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte bajo las condiciones de reacción descritas en conjunción con ellos, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones descritas en la presente son solventes orgánicos inertes. A menos que se especifique lo contrario, por cada gramo del reactivo limitante, un centímetro cúbico (o mL) de solvente constituyen un equivalente de volumen.

[00124] Se puede efectuar el aislamiento y purificación de las entidades e intermediarios químicos descritos en la presente, si se desea, mediante cualquier procedimiento adecuado de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa

gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Se pueden obtener ilustraciones específicas de los procedimientos adecuados de separación y asilamiento al consultar los ejemplos que siguen a continuación. Sin embargo, también se pueden emplear otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

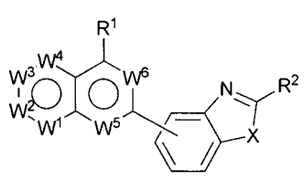
[00125] Cuando se desea, los isómeros (R)- y (S)- de los compuestos de la presente invención, si estuvieren presentes, se pueden resolver mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados o no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando unido quiral o en presencia de un solvente quiral. Alternativamente, se puede sintetizar un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o mediante la conversión de un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

[00126] Los compuestos descritos en la presente se pueden poner en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las

correspondientes sales de adición de ácido. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en la presente incluyen sales farmacéuticamente aceptables, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente están en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Asimismo, si el compuesto descrito en la presente se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener al basificar una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, al disolver la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratar la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos base. Los expertos en la técnica reconocerán las diversas metodologías de síntesis que se pueden usar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptable no tóxicas.

[00127] Tal como se menciona anteriormente, la presente invención proporciona diversos compuestos que son útiles como antagonistas para una o más quinasas lipídicas o proteínas quinasas.

[00128] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O o S o N;

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O, W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O, W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

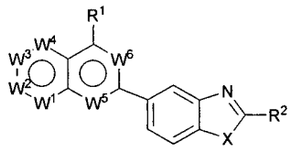
o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo,

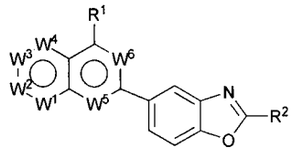
ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00129] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I existe como un tautómero, y dichos tautómeros están contemplados por la presente invención.

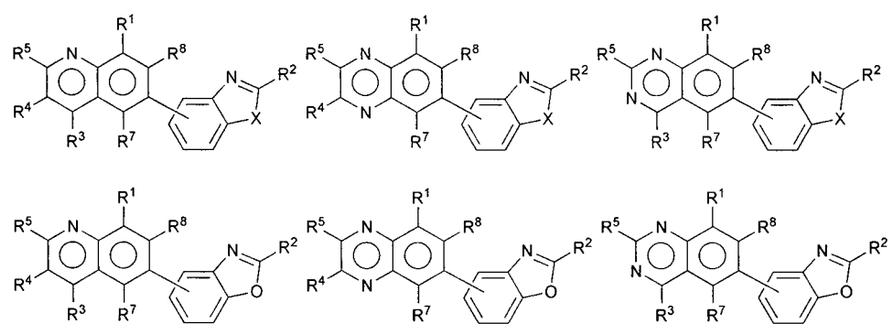
[00130] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la fórmula:



[00131] Por ejemplo, un compuesto de fórmula I es:



[00132] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; W^1 es N, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; o W^1 es CR^3, W^2 es N, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. A continuación se muestran fórmulas de dichas realizaciones.



[00133] En algunas realizaciones, X es O. En otras

realizaciones, X es S.

[00134] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00135] En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^2 es, por ejemplo, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^2 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^2 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^2 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y

bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^2 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^2 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos en donde R^2 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^2 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^2 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como

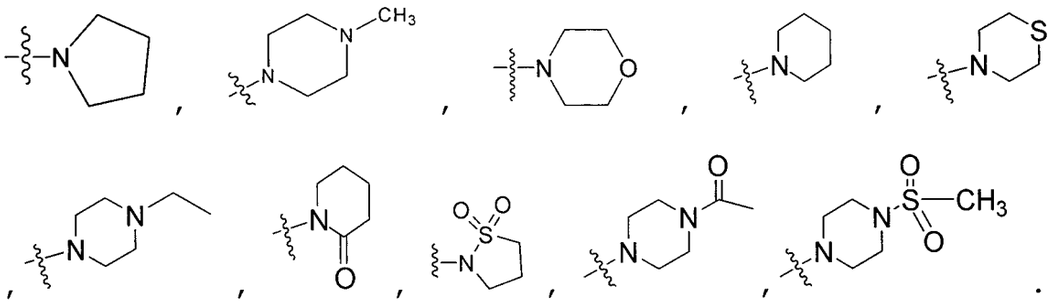
metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^2 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^2 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^2 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^2 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$.

[00136] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^1 es CR^3. R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^3 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido

o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^3 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o biçíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en donde R^3 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo,

ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^3 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^3 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^3 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^3 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$.

[00137] R^3 de los compuestos de fórmula I, también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:



[00138] La invención proporciona asimismo compuestos de la fórmula I, en donde, cuando R^3 es un miembro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo y NR'R'' (en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico), entonces R^3 está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, heterocicloalquiloxi, alcoxi,

a1

amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. Cada uno de los sustituyentes mencionados se pueden sustituir además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, oxo, fosfato, urea y carbonato.

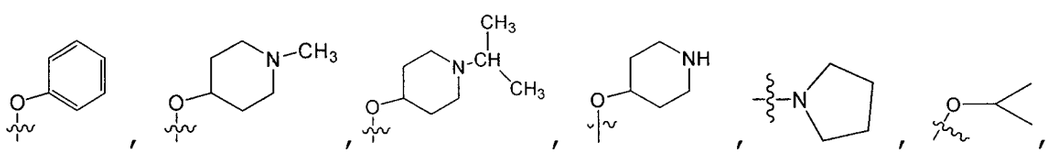
[00139] Por ejemplo, la invención proporciona compuestos en donde, cuando R^3 es alquilo, el alquilo está sustituido por NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico. El resto cíclico formado de este modo puede ser sustituido o no sustituido. Ejemplos no limitantes de restos cíclicos incluyen, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo. En otros ejemplos de los compuestos de fórmula I, cuando R3 es alquilo, el alquilo se sustituye por heterocicloalquilo, que incluye oxetanilo, acetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Todos los sustituyentes de heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00140] En otros ejemplos adicionales de los compuestos de fórmula I, donde R^3 es alquilo, el alquilo se sustituye por un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que está sustituido o no sustituido. El heteroarilo monocíclico incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo,

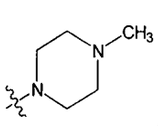
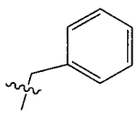
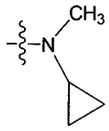
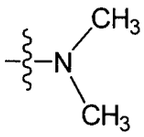
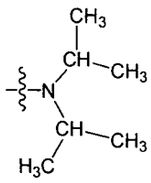
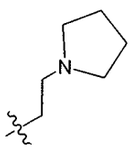
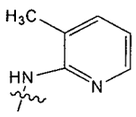
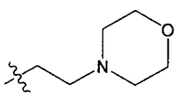
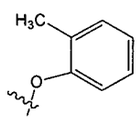
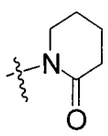
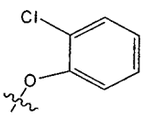
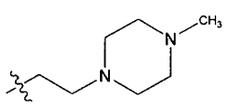
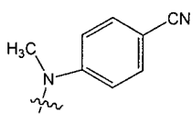
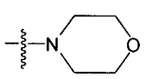
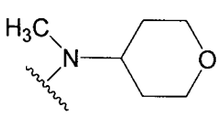
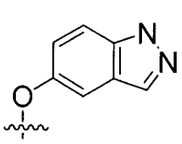
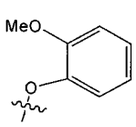
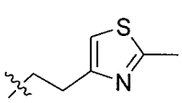
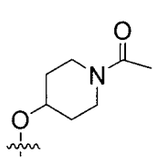
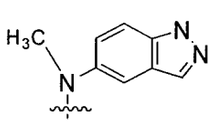
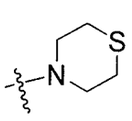
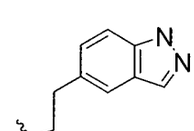
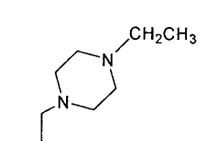
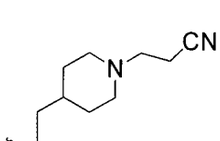
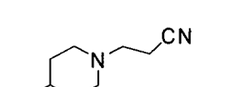
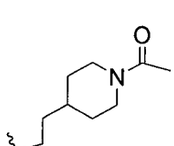
pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. El heteroarilo bicíclico incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00141] En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, R^3 es $-NHR^{3'}$, $-N(CH_3)R^{3'}$, $-N(CH_2CH_3)R^{3'}$, $-N(CH(CH_3)_2)R^{3'}$, o $-OR^{3'}$, en donde $R^{3'}$ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (ejemplos no limitantes de los mismos incluyen 4-NH piperidin-1-ilo, 4-metil piperidin-1-ilo, 4-etilo piperidin-1-ilo, 4-isopropilo- piperidin-1-ilo y pirrolidin-3-ilo), arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo). En un ejemplo, R^3 es -O-arilo, es decir, fenoxi. En otro ejemplo, R^3 es -O-(4-metil)piperidin-1-ilo u -O-(4-isopropil)piperidin-1-ilo.

[00142] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R^3 es uno de los siguientes restos:

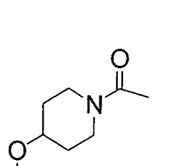
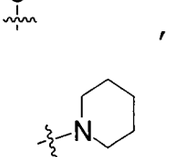


93



, , -CH(CH$_3$)$_2$, H ,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10 ,

,

,

,

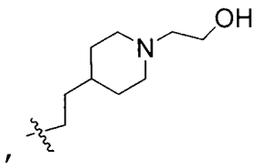
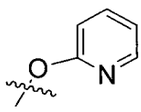
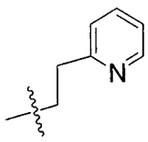
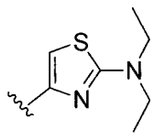
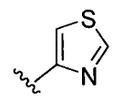
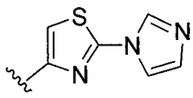
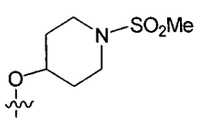
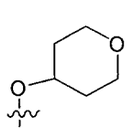
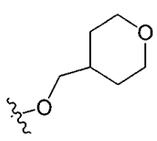
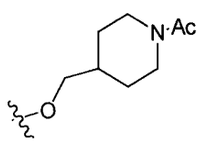
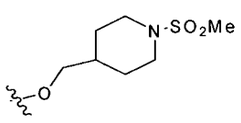
,

,

,

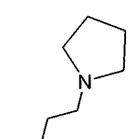
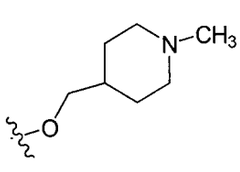
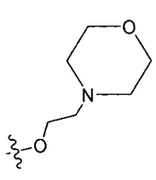
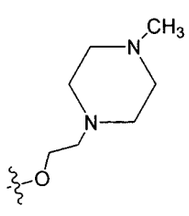
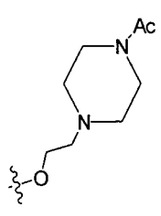
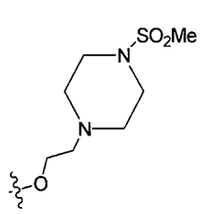
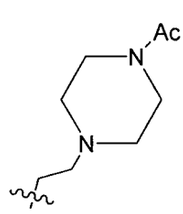
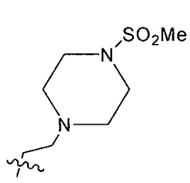
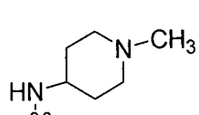
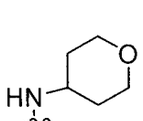
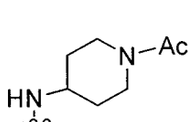
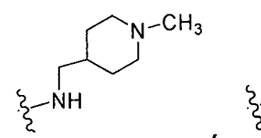
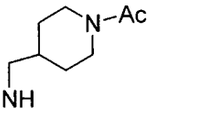
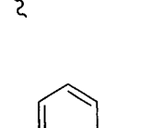
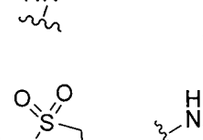
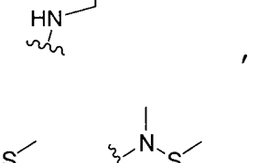
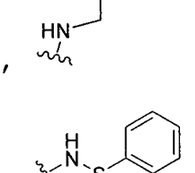
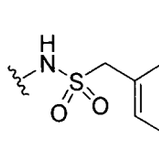
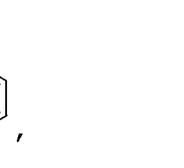
,

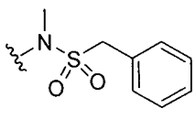
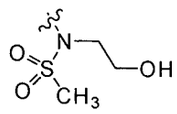
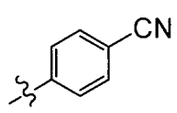
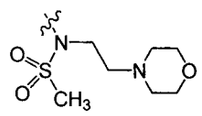
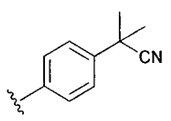
,

,

,


,

,

,

,

.

[00143] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^1 es NR^3, en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo), o cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), o heteroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo). Alternativamente, R^3 es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[00144] En otras realizaciones adicionales, W^1 es C=O.

[00145] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^2 es CR^4. R^4 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no

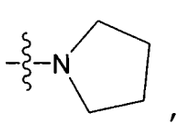
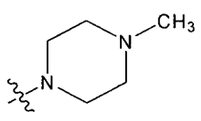
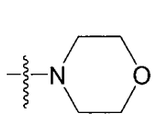
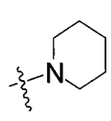
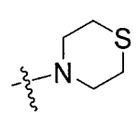
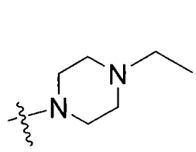
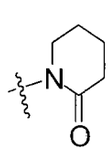
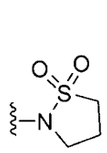
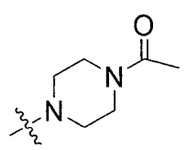
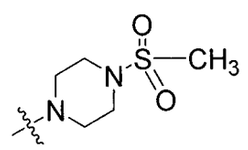
taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^4 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^4 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^4 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^4 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00146] La presente invención también proporciona

compuestos de fórmula I en donde R^4 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^4 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^4 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^4 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^4 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^4 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^4 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido,

alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea o carbonato. También se contempla que R4 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$.

[00147] R^4 de los compuestos de fórmula I también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

[00148] La invención proporciona asimismo compuestos de la fórmula I, en donde, cuando R4 es un miembro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, acilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo y NR'R'' (en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico), entonces R4 está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. Cada uno de los sustituyentes mencionados se pueden sustituir además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, oxo, fosfato, urea y carbonato.

[00149] Por ejemplo, la invención proporciona compuestos en donde, cuando R^4 es alquilo, el alquilo está sustituido por NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico. El resto cíclico formado de este modo puede ser sustituido o no sustituido. Ejemplos no limitantes de restos cíclicos incluyen, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. En otros ejemplos de los compuestos de fórmula I, cuando R^4 es alquilo, el alquilo se sustituye por heterocicloalquilo, que incluye oxetanilo, acetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Todos los

sustituyentes de heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00150] En otros ejemplos adicionales de los compuestos de fórmula I, donde R^4 es alquilo, el alquilo se sustituye por un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que está sustituido o no sustituido. El heteroarilo monocíclico incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. El heteroarilo bicíclico incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00151] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^2 es NR^4, en donde R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo) o cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, R^4 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), o heteroalquilo C_2-C_{10}

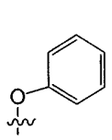
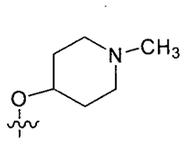
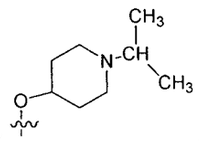
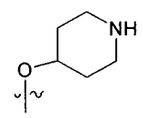
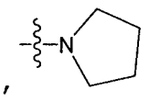
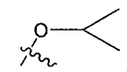
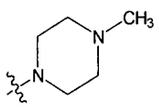
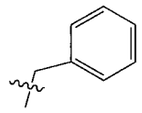
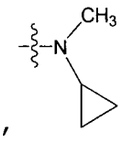
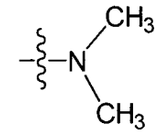
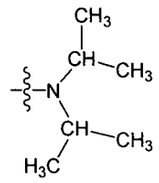
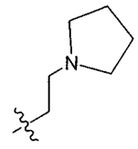
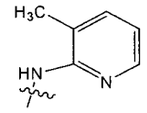
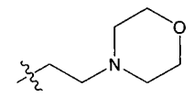
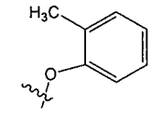
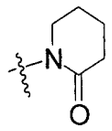
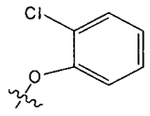
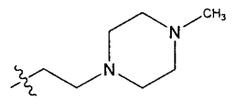
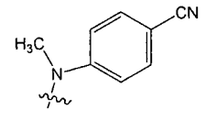
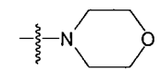
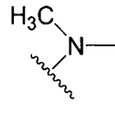
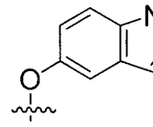
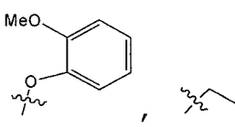
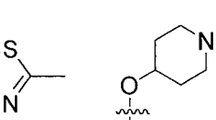
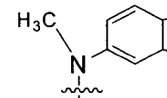
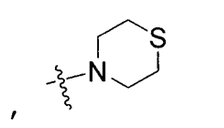
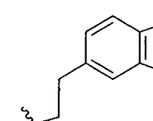
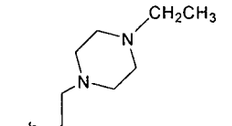
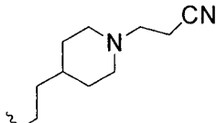
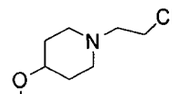
101

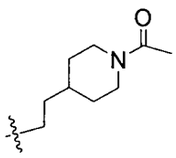
sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo). Alternativamente, R^4 es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no sustituido.

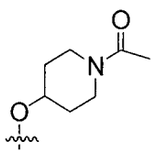
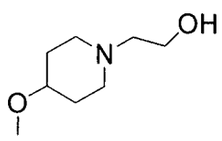
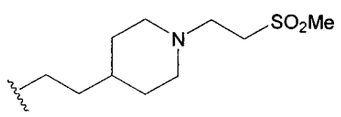
[00152] En algunas realizaciones, R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico. Dicho resto podrá, por ejemplo, de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el sustituyente es alquilo C_1-C_{10} (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo), o cicloalquilo C_3-C_7 (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo); heterocicloalquilo (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), heteroalquilo C_2-C_{10} (que incluye, a modo no taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo); heteroarilo monocíclico (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no

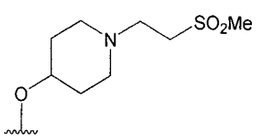
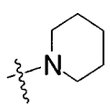
sustituido. El resto cíclico puede tener uno o más sustituyentes, que podrán ser iguales o diferentes.

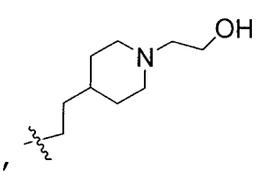
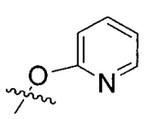
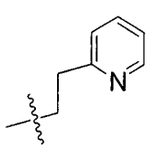
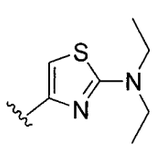
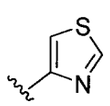
[00153] En algunas realizaciones, el resto cíclico formado por R^3 y R^4 está sustituido por al menos uno de los siguientes sustituyentes:

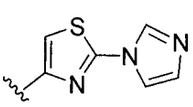








-CH(CH$_3$)$_2$, H,























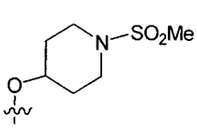
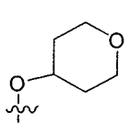
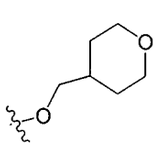
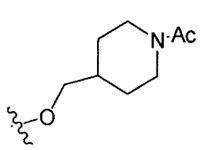

,

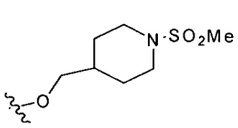

, 
, 
,

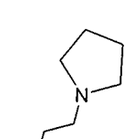
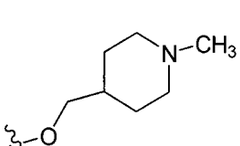
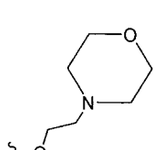
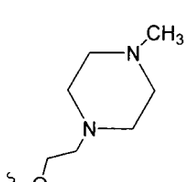
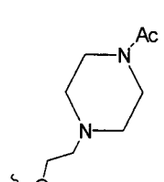

, 
,

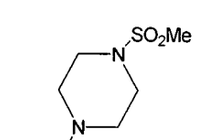
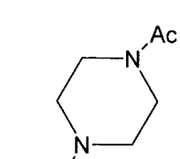
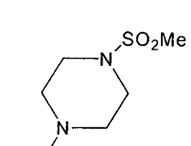
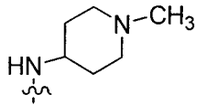

, 
, 
, 
, 
, o

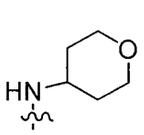
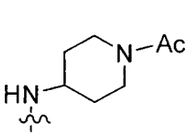
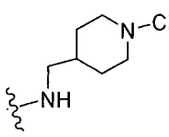
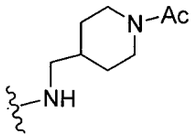

.


, 
, 
, 
,

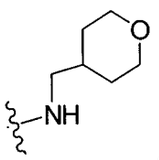
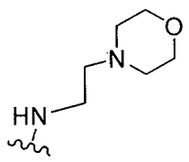
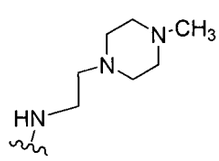
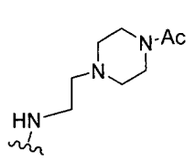
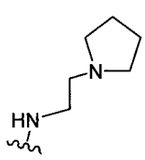
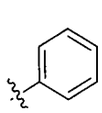
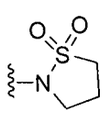
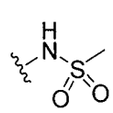
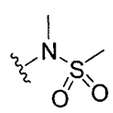
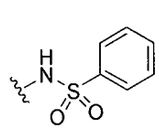
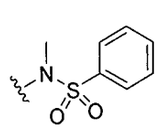
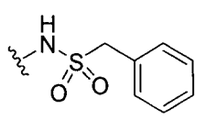
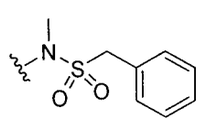
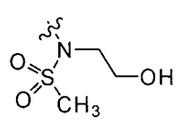
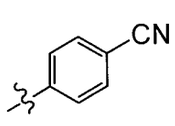
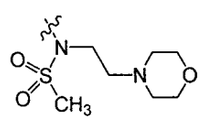
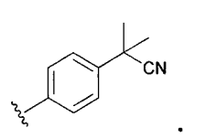

,


, 
, 
, 
, 
,


, 
, 
, 
.


, 
, 
, 
.

104

5

[00154] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^3 es CR^5. R^5 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una realización, R^5 es H. En otras realizaciones, R^5 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^5 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o

bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^5 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^5 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^5 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00155] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^3 es N o NR^5, en donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo), o cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, R^5 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), o heteroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no

taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo). Alternativamente, R^5 es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[00156] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^4 es CR^6. R^6 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una realización, R^6 es H. En otras realizaciones, R^6 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^6 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^6 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^6 incluye, a modo no

taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^6 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00157] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^4 es N o NR^6, en donde R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo), o cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, R^6 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), o heteroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo). Alternativamente, R^6 es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no

sustituido.

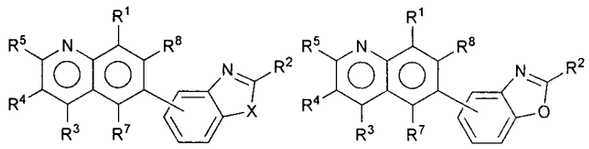
[00158] En otras realizaciones, W^4 es C=O.

[00159] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^5 es N. En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, W^5 es CR^7. R^7 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una realización, R^7 es H. En otras realizaciones, R^7 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^7 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^7 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^7 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^7 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo,

indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00160] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, W^6 es N. En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, W^6 es CR^8. R^8 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una realización, R^8 es H. En otras realizaciones, R^8 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^8 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^8 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^8 incluye, a modo no

taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^8 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.



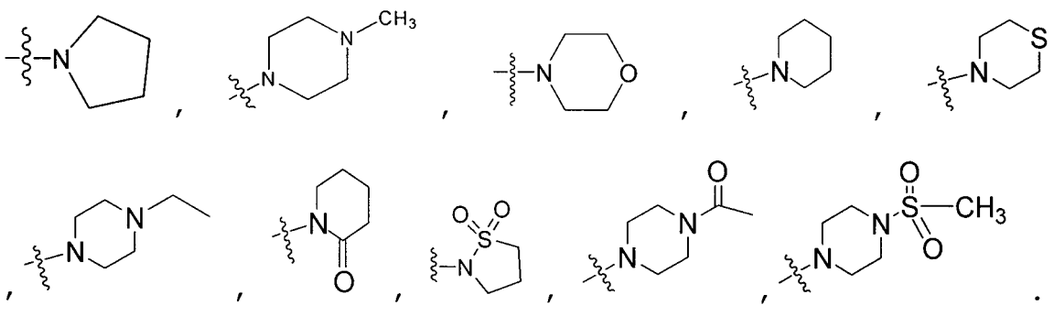
Subfórmula Ia Subfórmula Ib

[00161] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de subfórmula Ia y Ib, donde W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En una realización R^1, R^3, R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno. En otra realización, R^1, R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrogeno y R^3 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^3 es alquenilo sustituido o no

sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^3 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en donde R^3 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el

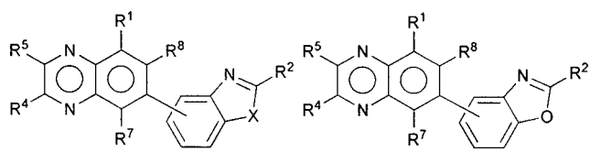
cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^3 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^3 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^3 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^3 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del

grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^3 también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:



[00162]

[00163]



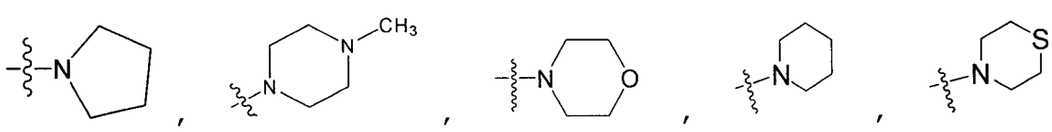
Subfórmula Ic Subfórmula Id

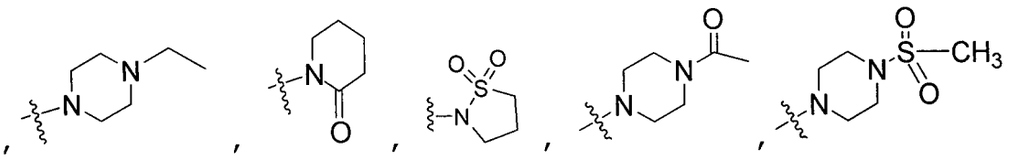
[00164] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de subfórmula Ic y Ic, donde W^1 es N, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En una realización, R^1, R4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno. En otra realización, R^1,

R^5, R^7 y R^8 son hidrogeno y R^4 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. R^4 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^4 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^4 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^4 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo,

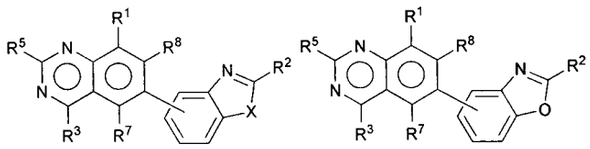
tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^4 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en donde R^4 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^4 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^4 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^4 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^3 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil

piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^4 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^4 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R_4 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^4 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^4 también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:





[00165]



Subfórmula Ie Subfórmula If

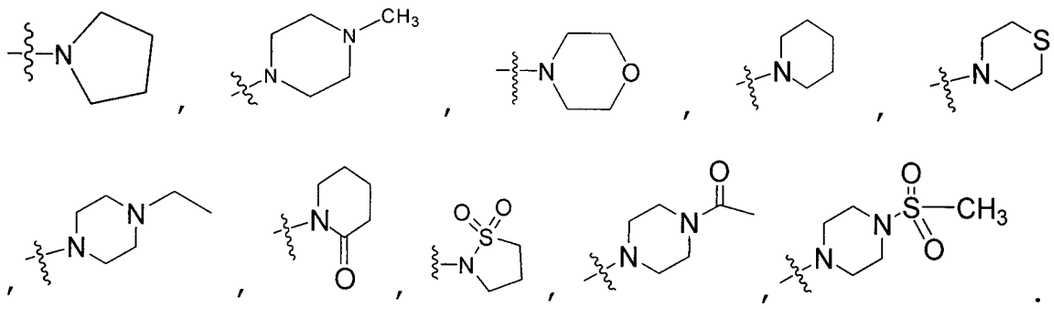
[00166] En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de subfórmula Ie y If, donde W^1 es CR^3, W^2 es N, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8.

[00167] En una realización, R^1, R3, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno. En otra realización, R^1, R^5, R^7 y R^8 son hidrogeno y R^3 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^3 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como

acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^3 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en donde R^3 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo,

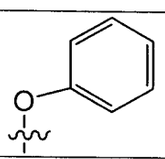
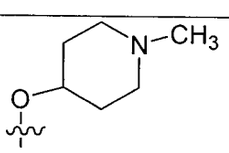
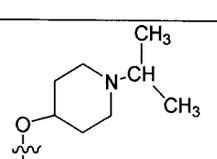
ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^3 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^3 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^3 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^3 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$. En algunas

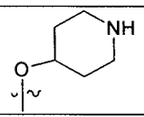
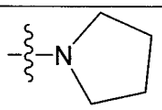
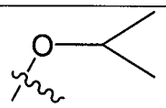
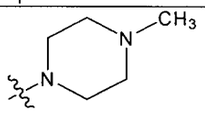
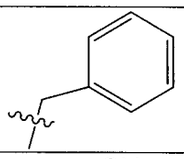
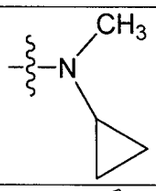
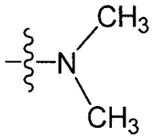
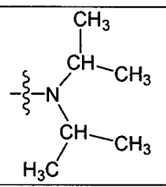
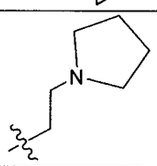
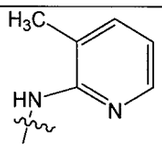
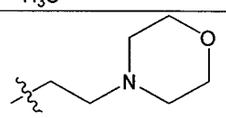
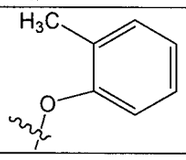
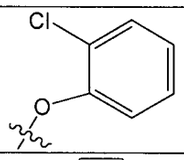
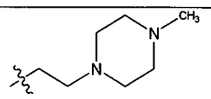
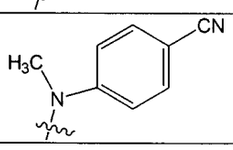
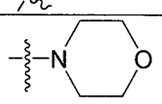
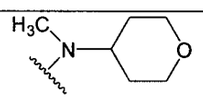
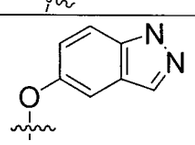
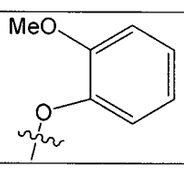
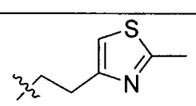
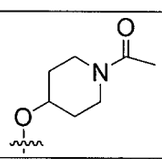
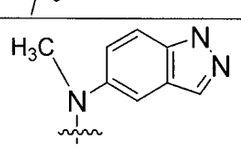
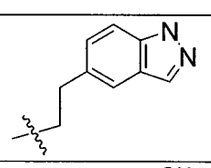
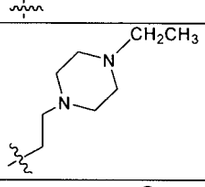
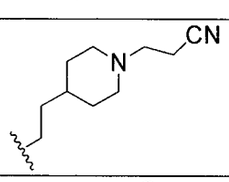
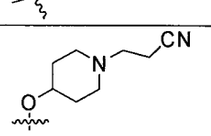
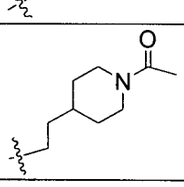
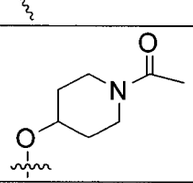
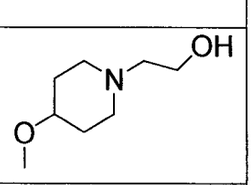
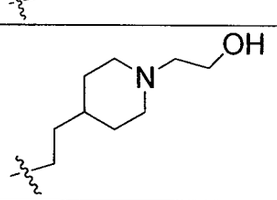
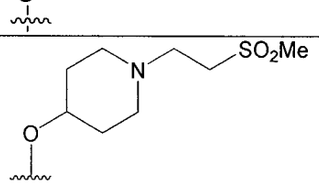
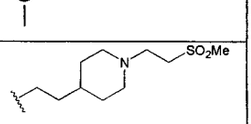
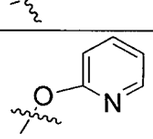
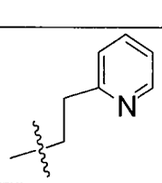
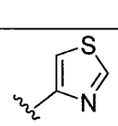
realizaciones, R^3 también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:

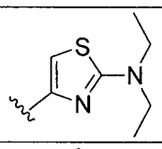
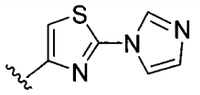
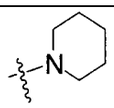
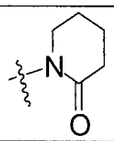
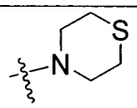
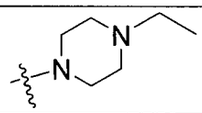
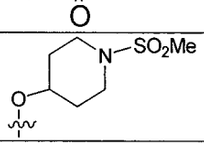
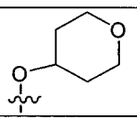
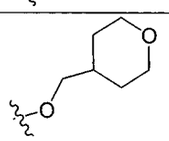
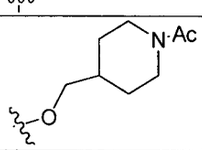
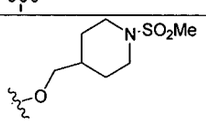
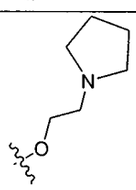
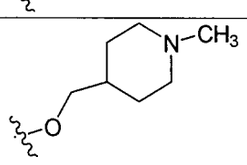
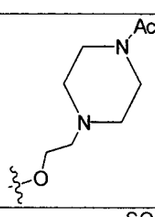
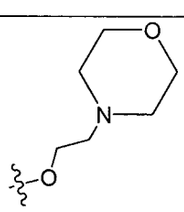
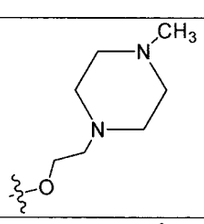
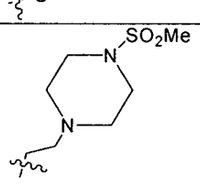
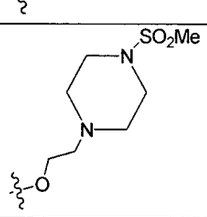
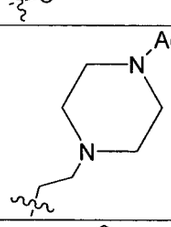
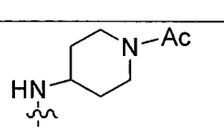
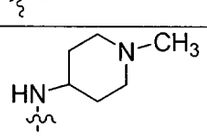
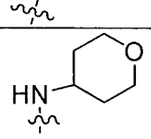
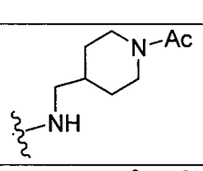
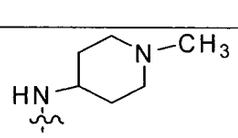
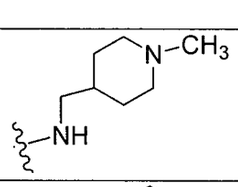
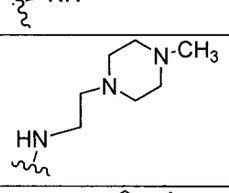
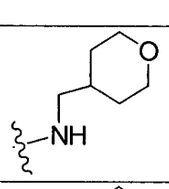
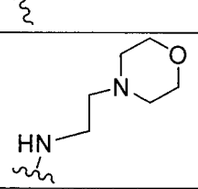
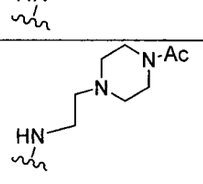
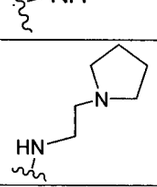
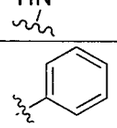
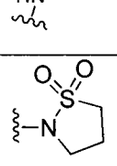
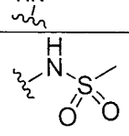
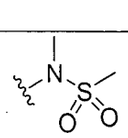
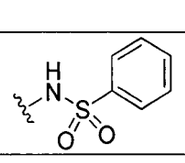


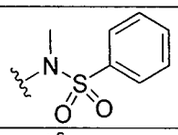
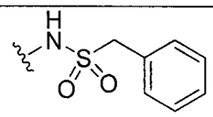
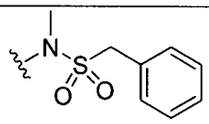
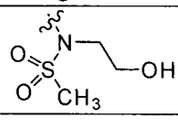
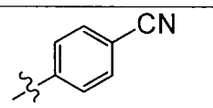
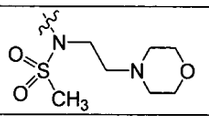
[00168] En algunas realizaciones, los sustituyentes R^3, R^4, R^5, o R^6 pueden ser cualquiera de los sustituyentes indicados en la tabla 1:

Tabla 1. Los restos R^3, R^4, R^5, R^6 de los compuestos de fórmula I, cada uno independientemente incluye, a modo no taxativo, los siguientes:

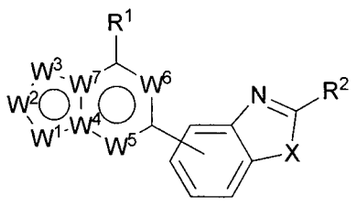
N° de subclase	R	N° de subclase	R	N° de subclase	R
R-1		R-2		R-3	

R-4		R-5		R-6	
R-7		R-8		R-9	-CH(CH$_3$)$_2$
R-10		R-11		R-12	
R-13		R-14		R-15	
R-16		R-17		R-18	
R-19		R-20		R-21	
R-22		R-23		R-24	
R-25		R-26		R-27	
R-28		R-29		R-30	
R-31		R-32		R-33	
R-34		R-35		R-36	
R-37		R-38		R-39	

R-40	H	R-41		R-42	
R-43		R-44		R-45	
R-46		R-47		R-48	
R-49		R-50		R-51	
R-52		R-53		R-54	
R-55		R-56		R-57	
R-58		R-59		R-60	
R-61		R-62		R-63	
R-64		R-65		R-66	
R-67		R-68		R-69	
R-70		R-71		R-72	
R-73		R-74		R-75	

R-76		R-77		R-78	
R-79		R-80		R-81	

[00169] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

X es O o S o N;

W^1 es S, N, NR^3 o CR^3, W^2 es N o CR^4, W^3 es S, N o CR^5, W^4 es N o C y W^7 es N o C, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido,

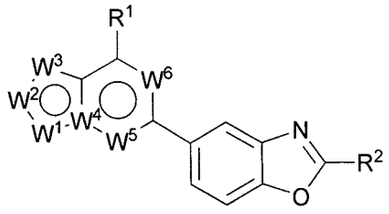
amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00170] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II existe como un tautómero, y dichos tautómeros están contemplados por la presente invención.

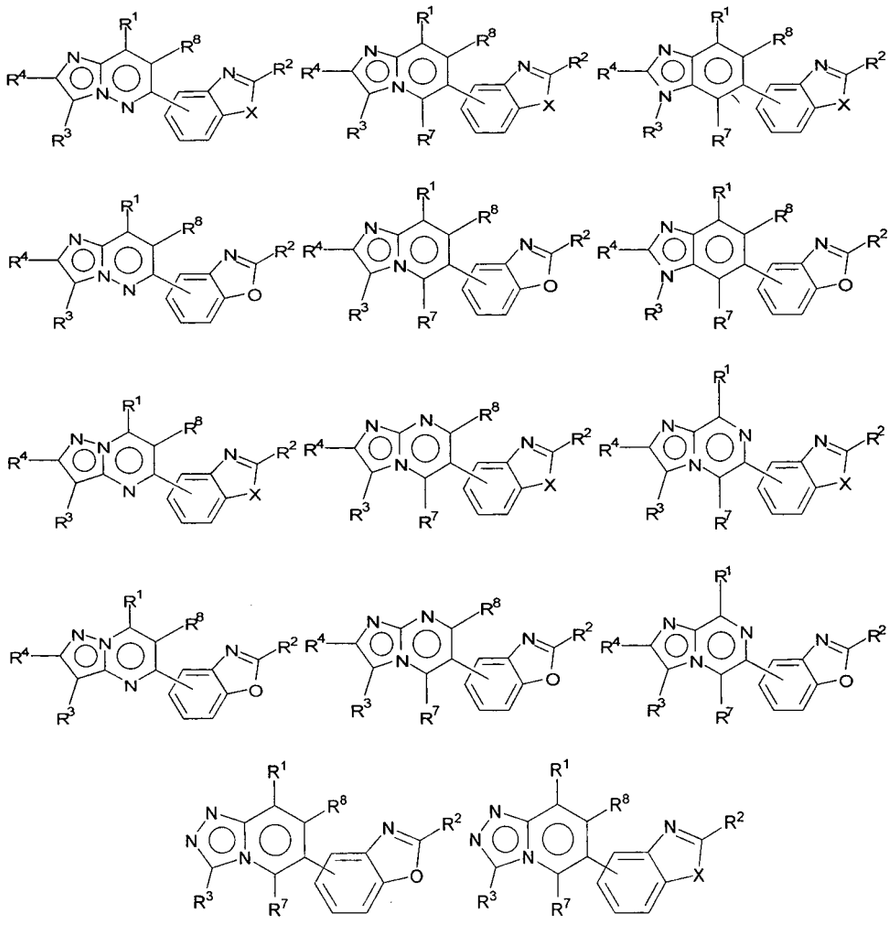
[00171] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II tiene la fórmula:



[00172] En otras realizaciones adicionales, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es N y W^6 es CR^8. En otras realizaciones adicionales, W^1 es NR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es S, W^2 es CR^4, W^3

es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es S, W^4 es C, W^5 es N y W^6 es N.

[00173] En otras realizaciones, un compuesto de fórmula II es un compuesto de acuerdo con una de las siguientes fórmulas:



[00174] En algunas realizaciones, X es O. En otras realizaciones, X es S.

[00175] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro,

fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00176] En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^2 es, por ejemplo, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, -CH_2CH_3, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^2 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^2 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, -CH_2CH_3, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^2 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^2 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^2 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo,

127

pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos en donde R^2 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^2 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula II, R^2 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^2 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^2 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo,

dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^2 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^2 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$.

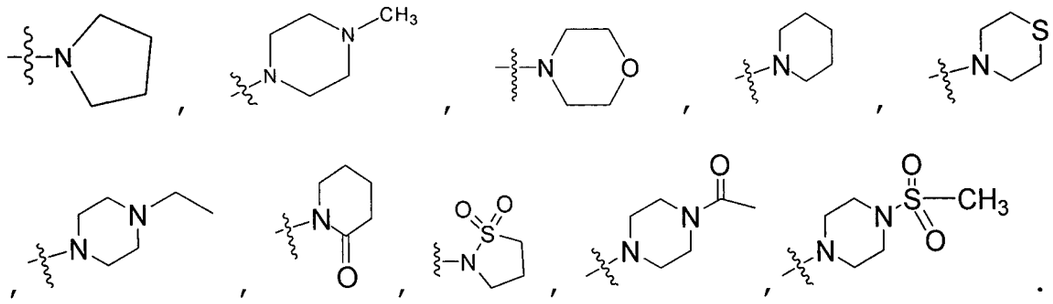
[00177] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^1 es CR^3. R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^3 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^3 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-

propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II en donde R^3 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula II, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^3 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^3 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^3 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^3 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$.

[00178] R^3 de los compuestos de fórmula II, también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no

sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:



[00179] La invención proporciona asimismo compuestos de la fórmula II, en donde, cuando R^3 es un miembro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo y NR'R'' (en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico), entonces R^3 está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, heterocicloalquiloxi, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. Cada uno de los sustituyentes mencionados se pueden sustituir además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo,

ciano, hidroxi, nitro, oxo, fosfato, urea y carbonato.

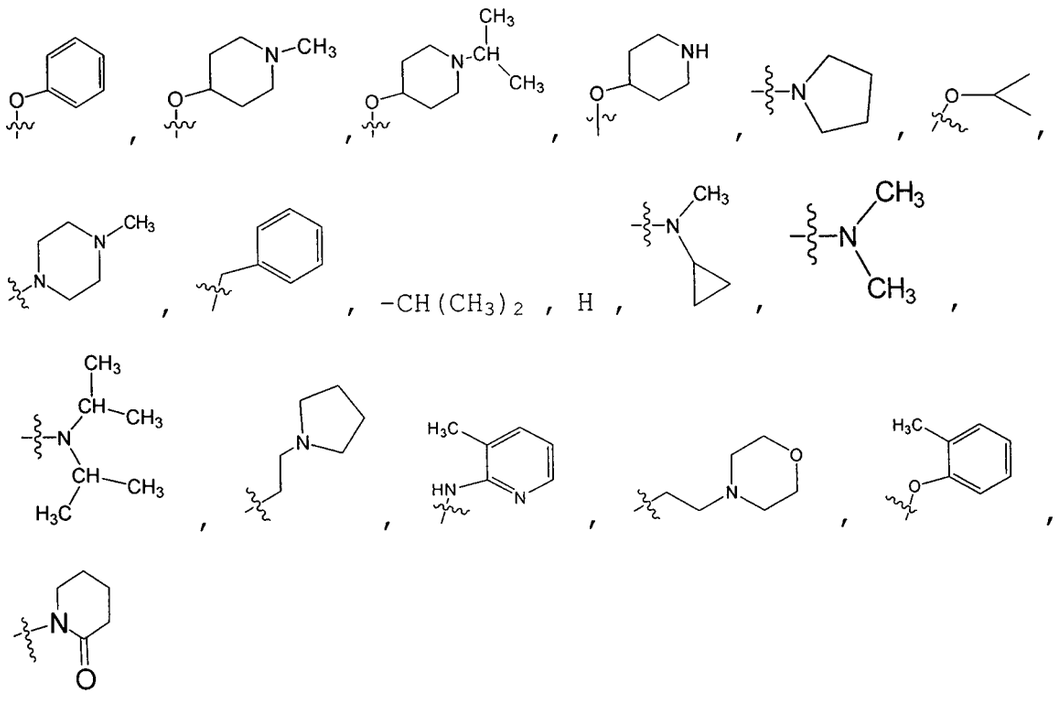
[00180] Por ejemplo, la invención proporciona compuestos en donde, cuando R^3 es alquilo, el alquilo está sustituido por NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico. El resto cíclico formado de este modo puede ser sustituido o no sustituido. Ejemplos no limitantes de restos cíclicos incluyen, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo. En otros ejemplos de los compuestos de fórmula II, cuando R^3 es alquilo, el alquilo se sustituye por heterocicloalquilo, que incluye oxetanilo, acetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Todos los sustituyentes de heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00181] En otros ejemplos adicionales de los compuestos de fórmula II, donde R^3 es alquilo, el alquilo se sustituye por un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que está sustituido o no sustituido. El heteroarilo monocíclico incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. El heteroarilo bicíclico incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo,

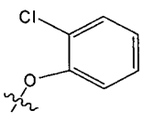
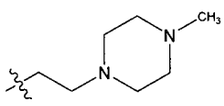
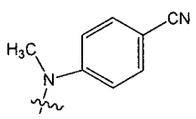
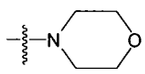
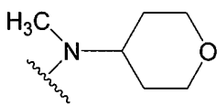
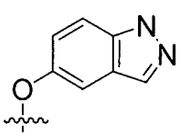
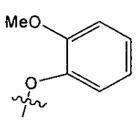
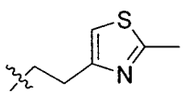
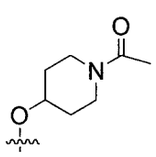
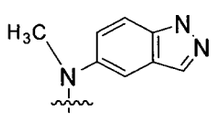
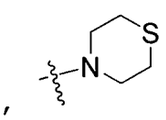
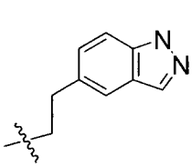
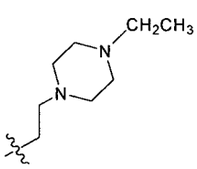
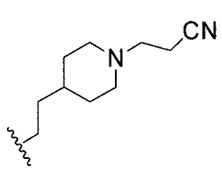
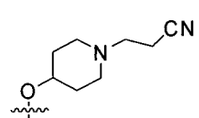
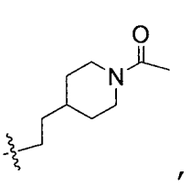
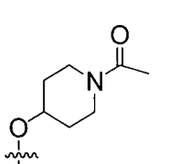
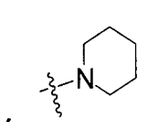
pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

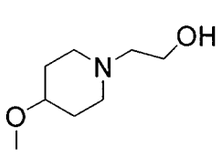
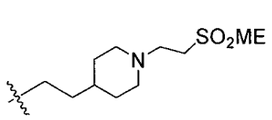
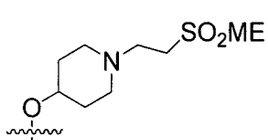
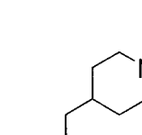
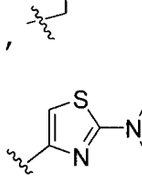
[00182] En otras realizaciones del compuesto de fórmula II, R^3 es $-NHR^{3'}$, $-N(CH_3)R^{3'}$, $-N(CH_2CH_3)R^{3'}$, $-N(CH(CH_3)_2)R^{3'}$, o $-OR^{3'}$, en donde $R^{3'}$ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (ejemplos no limitantes de los mismos incluyen 4-NH piperidin-1-ilo, 4-metil piperidin-1-ilo, 4-etilo piperidin-1-ilo, 4-isopropilo- piperidin-1-ilo y pirrolidin-3-ilo), arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo). En un ejemplo, R^3 es -O-arilo, es decir, fenoxi. En otro ejemplo, R^3 es -O-(4-metil)piperidin-1-ilo u -O-(4-isopropil)piperidin-1-ilo.

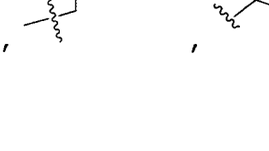
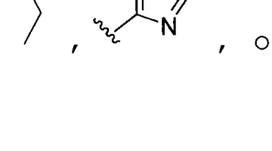
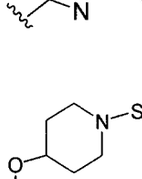
[00183] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, R^3 es uno de los siguientes restos:

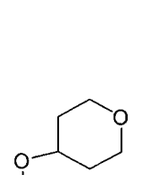
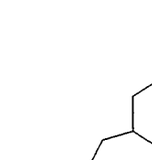


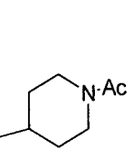
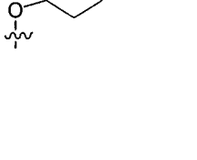
134

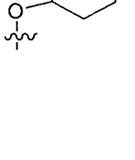
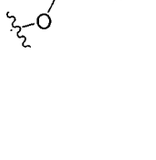
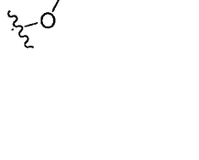



















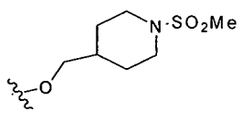
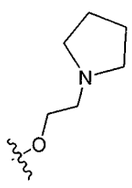
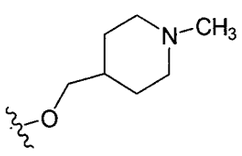
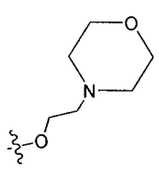
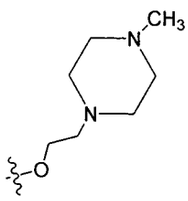
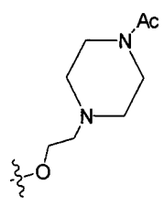
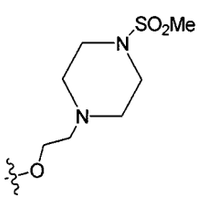
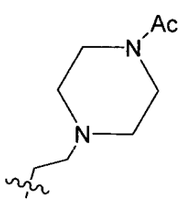
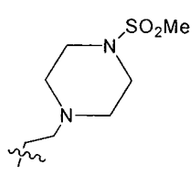
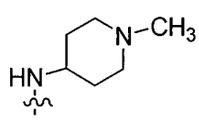
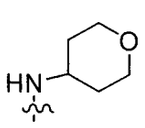
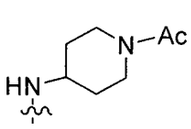
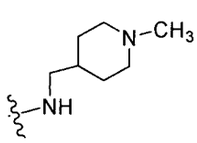
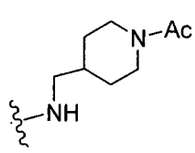
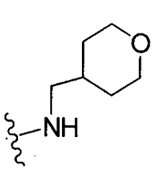
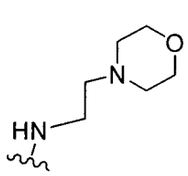
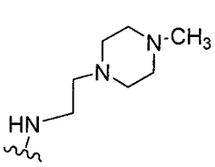
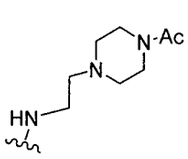
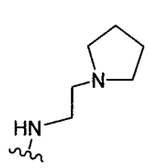
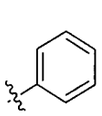
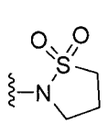
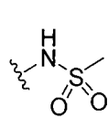
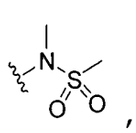
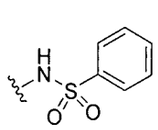
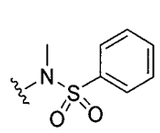
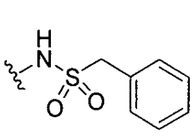
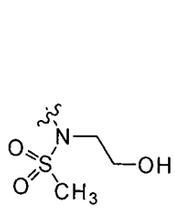
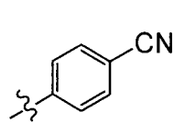
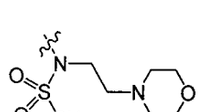
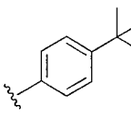






10

[00184] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^1 es NR^3, en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo,

terc-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo), o cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). En otras realizaciones del compuesto de fórmula II, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), o heteroalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo). Alternativamente, R^3 es heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no sustituido.

[00185] En otras realizaciones, W^1 es N. En otras realizaciones adicionales, W^1 es S.

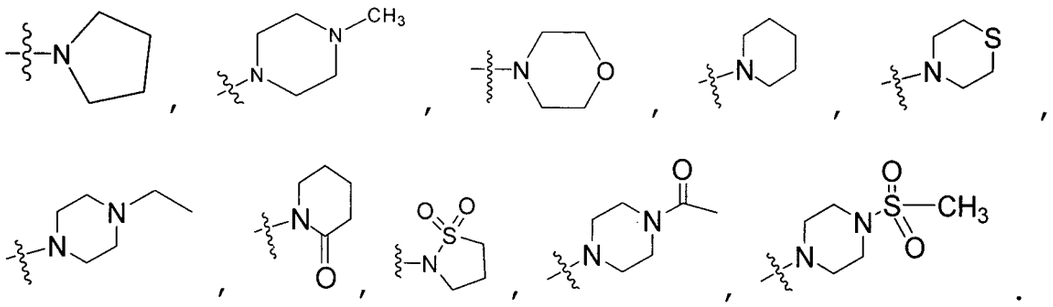
[00186] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^2 es CR^4. R^4 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^4 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo

o pentinilo). Alternativamente, R^4 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^4 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^4 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00187] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II en donde R^4 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^4 es cicloalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo

y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^4 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula II, R^4 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^4 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^4 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^4 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea o carbonato. También se contempla que R^4 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$.

[00188] R^4 de los compuestos de fórmula II, también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:



[00189] La invención proporciona asimismo compuestos de la fórmula II, en donde, cuando R^4 es un miembro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo y NR'R'' (en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico), entonces R^4 está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, alcoxi, amido, amino,

sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. Cada uno de los sustituyentes mencionados se pueden sustituir además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amido, amino, sulfonamido, aciloxi, alcoxicarbonilo, halo, ciano, hidroxi, nitro, oxo, fosfato, urea y carbonato.

[00190] Por ejemplo, la invención proporciona compuestos en donde, cuando R^4 es alquilo, el alquilo está sustituido por NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico. El resto cíclico formado de este modo puede ser sustituido o no sustituido. Ejemplos no limitantes de restos cíclicos incluyen, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1, 2, dióxido y tiomorfolinilo. En otros ejemplos de los compuestos de fórmula II, cuando R^4 es alquilo, el alquilo se sustituye por heterocicloalquilo, que incluye oxetanilo, acetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo. Todos los sustituyentes de heterocicloalquilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos o no sustituidos.

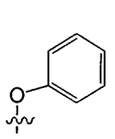
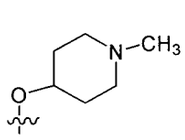
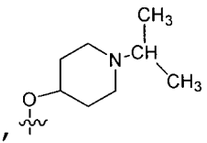
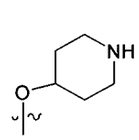
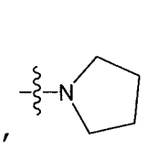
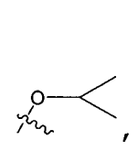
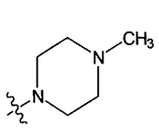
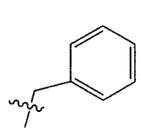
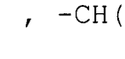
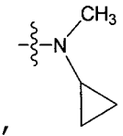
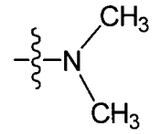
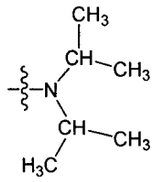
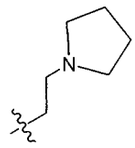
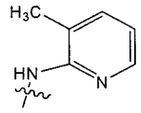
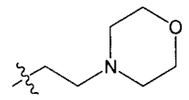
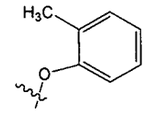
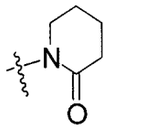
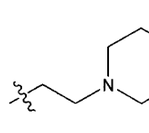
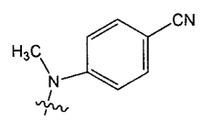
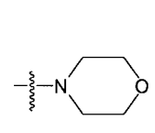
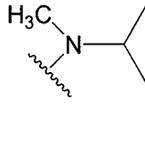
[00191] En otros ejemplos adicionales de los compuestos de fórmula II, donde R^4 es alquilo, el alquilo se sustituye por un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que está sustituido o no sustituido. El heteroarilo monocíclico incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo,

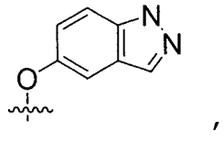
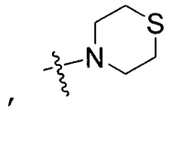
pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. El heteroarilo bicíclico incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^2 es N^4.

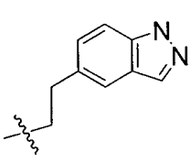
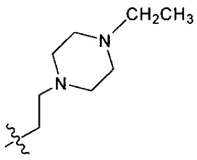
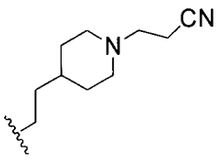
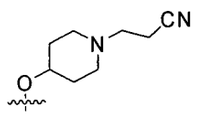
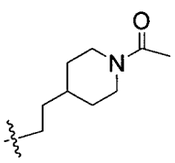
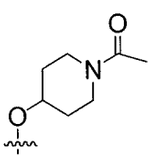
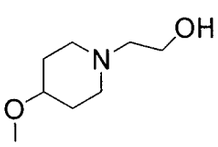
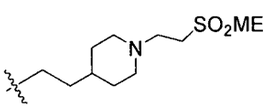
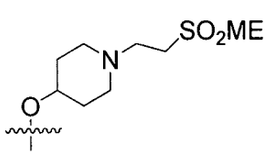
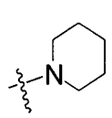
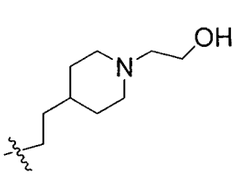
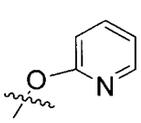
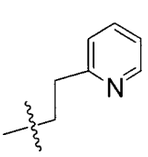
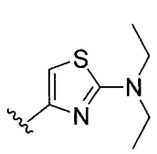
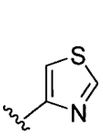
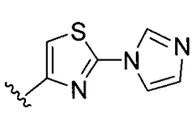
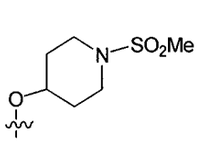
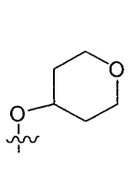
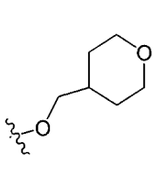
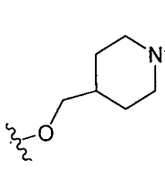
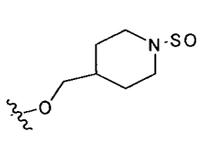
[00192] En algunas realizaciones, R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico. Dicho resto podrá, por ejemplo, de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el sustituyente es alquilo C_1-C_{10} (que incluye, a modo no taxativo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo), o cicloalquilo C_3-C_7 (que incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo); heterocicloalquilo (que incluye, a modo no taxativo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo), heteroalquilo C_2-C_{10} (que incluye, a modo no taxativo, metoxietoxi, metoximetilo y dietilaminoetilo); heteroarilo monocíclico (que incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo,

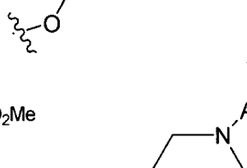
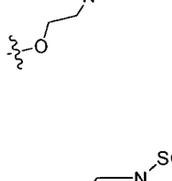
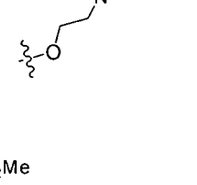
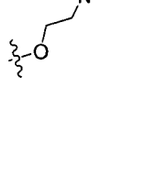
pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo) o arilo monocíclico sustituido o no sustituido. El resto cíclico puede tener uno o más sustituyentes, que podrán ser iguales o diferentes.

[00193] En algunas realizaciones, el resto cíclico formado por R^3 y R^4 está sustituido por al menos uno de los siguientes sustituyentes:

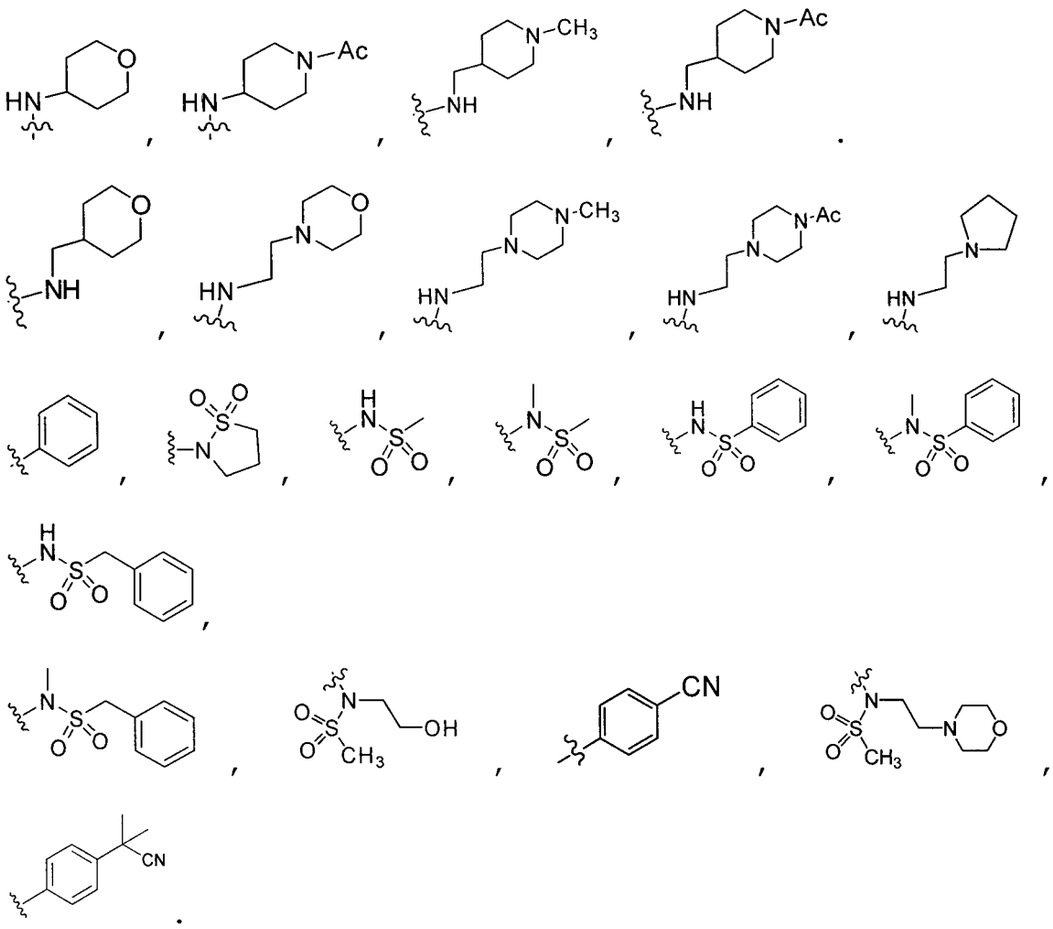






















49



[00194] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^3 es CR^5. R^5 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una realización, R^5 es H. En otras realizaciones, R^5 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^5 es arilo sustituido o no sustituido

(incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^5 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^5 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^5 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^3 es N. En otras realizaciones, W^3 es S.

[00195] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^4 es C. En otras realizaciones, W^4 es N.

[00196] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^5 es N. En otras realizaciones del compuesto de fórmula II, W^5 es CR^7. R^7 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una

realización, R^7 es H. En otras realizaciones, R^7 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^7 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^7 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^7 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^7 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00197] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^6 es N. En otras realizaciones del compuesto de fórmula

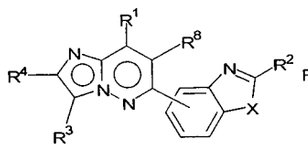
147

II, W^6 es CR^8. R^8 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En una realización, R^8 es H. En otras realizaciones, R^8 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^8 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^8 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^8 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^8 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo,

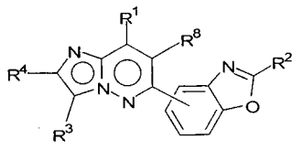
pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo.

[00198] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W^7 es C. En otras realizaciones, W^7 es N.

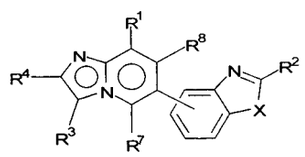
[00199] La invención también proporciona compuestos de fórmula II que se definen según las siguientes subclases.



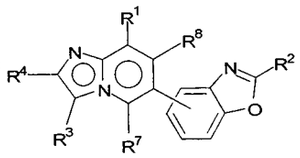
Subclase IIa



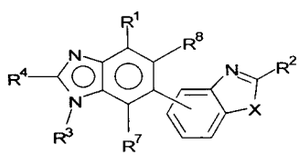
Subclase IIb



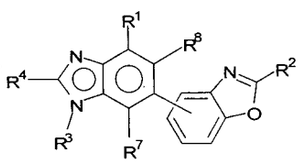
Subclase IIc



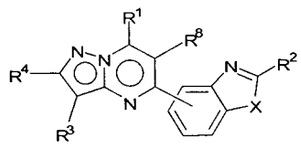
Subclase IId



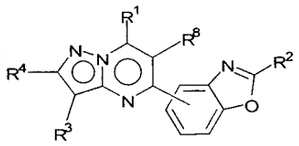
Subclase IIe



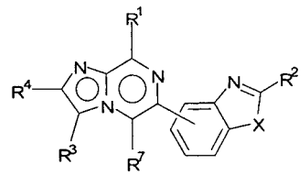
Subclase IIf



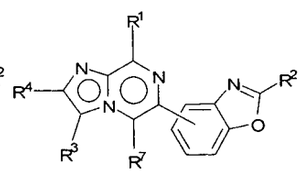
Subclase IIg



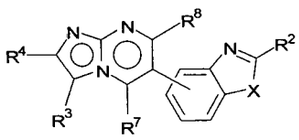
Subclase IIh



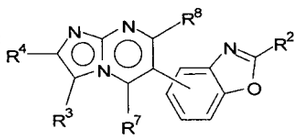
Subclase IIi



Subclase IIj



Subclase IIk



Subclase III

[00200] En algunas realizaciones de los compuestos de las subclases IIa - IIj, R^1 es hidrógeno. En otras realizaciones de los compuestos de las subclases IIa - III, R^2 es NH_2 de NHCO(alquilo). En otras realizaciones de los compuestos de las subclases IIa - III, R^4 es hidrógeno. En otras realizaciones de los compuestos de las subclases IIc - IIf y IIi - III, R^7 es hidrógeno. En otras realizaciones de los compuestos de las subclases IIa - IIh y IIk - III, R^8 es hidrógeno.

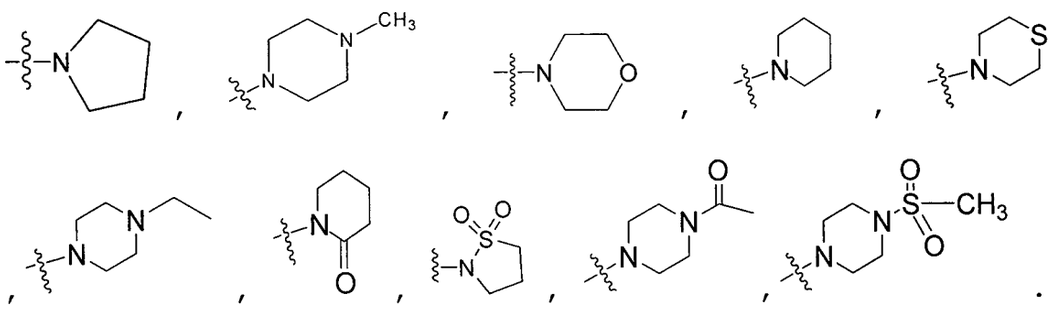
[00201] En algunas realizaciones de los compuestos de las subclases IIa a III, R^3 alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico. R^3 puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo y heptilo). En otras realizaciones, R^3 es alquenilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, alquenilo C_2-C_5, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-metil propen-1-ilo, butenilo o pentenilo) o alquinilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo,

alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, tal como acetilenilo, propargilo, butinilo o pentinilo). Alternativamente, R^3 es arilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico) o arilalquilo sustituido o no sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, arilo monocíclico o bicíclico unido a alquilo, en donde el alquilo incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y pentilo). En algunas otras realizaciones, R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico. Heteroarilo monocíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, pirrolilo, tienilo, furilo, piridinilo, piranilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo. Heteroarilo bicíclico R^3 incluye, a modo no taxativo, benzotiofenilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, azaindolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirrolopirimidinilo, indazolilo, pirazolilpiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo. La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en donde R^3 es heteroalquilo sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, heteroarilo monocíclico y bicíclico según se describe anteriormente, que están unidos a alquilo, el cual a su vez incluye, a modo no taxativo, CH_3, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*- butilo, *sec*-butilo y pentilo. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo sustituido o no

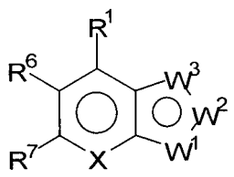
sustituido (incluyendo, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo) o heteroalquilo sustituido o no sustituido (los ejemplos no taxativos incluyen etoximetilo, metoximetilo y dietilaminometilo). En otras realizaciones adicionales, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, que incluye, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo y piperazinilo. En otras realizaciones adicionales de los compuestos de fórmula I, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, alcoxi C_1-C_4, tal como metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. R^3 también puede ser heterocicloalcoxi sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, 4-NH piperidin-1-il-oxi, 4-metil piperidin-1-il-oxi, 4-etil piperidin-1-il-oxi, 4-isopropil-piperidin-1-il-oxi y pirrolidin-3-il-oxi. En otras realizaciones, R^3 es amino sustituido o no sustituido, en donde el amino sustituido incluye, a modo no taxativo, dimetilamino, dietilamino, di-isopropil amino, N-metil N-etil amino y dibutilamino. En algunas realizaciones, R^3 es acilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido, aciloxi C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, amido sustituido o no sustituido o sulfonamido sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R^3 es halo, que es -I, -F, -Cl o -Br. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea y carbonato. También se contempla que R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo,

152

pentilo, hexilo, heptilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^3 también puede ser NR'R'' en donde R' y R'' se toman juntos con el nitrógeno para formar un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo. El resto cíclico formado de este modo puede incluir además uno o más heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en S, O y N. El resto cíclico formado de este modo está sustituido o no sustituido, incluyendo, a modo no taxativo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isotiazolidinilo 1,2, dióxido y tiomorfolinilo. Otros restos cíclicos ejemplares no taxativos son los siguientes:



[00202] La invención proporciona además un compuesto de fórmula III:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3, W^2 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2 y W^3 es S;

W^1 es CR^3, W^2 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2 y W^3 es CR^5;

W^1 es N o NR^3, W^2 es CR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2;

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2; o

W^1 es N o NR^3, W^2 es NR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2;

X es N;

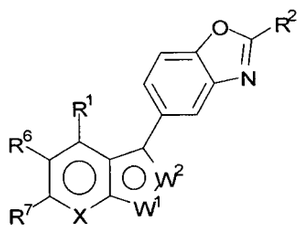
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R''

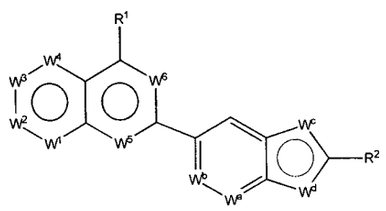
en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00203] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula III, el compuesto es:



y en donde W^1 es CR^3 o NR^3 y W^2 es CR^4.

[00204] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



Fórmula IV

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O; W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O; W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R''

en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

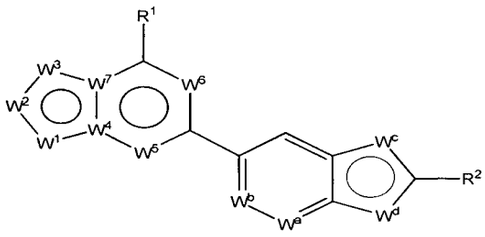
R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00205] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IV, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es

CR^8; W^1 es N, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; o W^1 es CR^3, W^2 es N, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IV, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[00206] La invención proporciona también un compuesto de fórmula V:



Fórmula V

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es S, N, NR^3 o CR^3, W^2 es N o CR^4, W^3 es S, N o CR^5, W^4 es N o C y W^7 es N o C, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo,

heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

R^9 es alquilo o halo; y

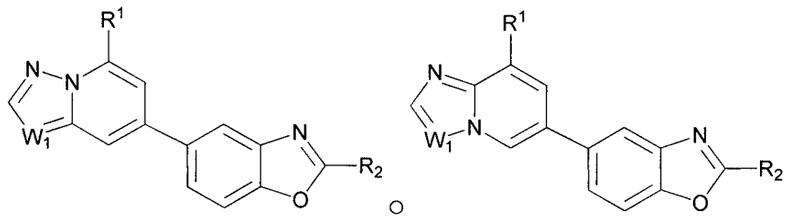
R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00207] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula V, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es N y W^6 es CR^8. En

otras realizaciones adicionales, W^1 es NR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es S, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8. En otras realizaciones, W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es S, W^4 es C, W^5 es N y W^6 es N.

[00208] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula V, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[00209] Asimismo, la invención proporciona compuestos de fórmula V-A y V-B:



Fórmula V-A o Fórmula V-B

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3;

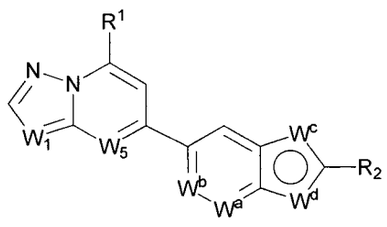
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

y R^3 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro,

159

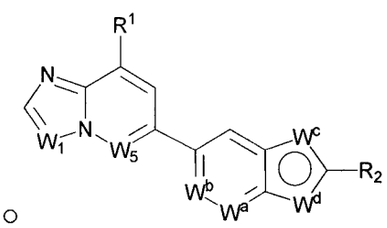
fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00210] También se proporcionan en la presente compuestos de fórmula V-C y V-D:



Fórmula V-C

o



Fórmula V-D

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3;

W^5 es N o CR^7;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

160

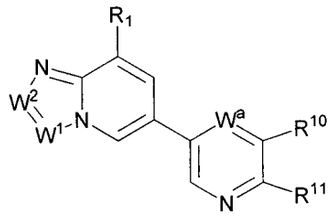
R^7 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00211] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula V-C o V-D, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[00212] También se proporcionan en la presente un compuesto de fórmula VI:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3; W_2 es CR^4;

W^a es CH o N;

R^1 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi,

heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

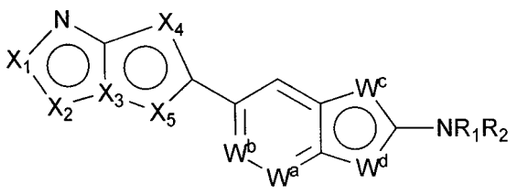
R^3 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^4 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00213] La invención proporciona además un compuesto de fórmula VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X_1 es CR^3, NR^3, o S;

X_2 es CR^4, NR^4, CR^4 ═CR^5, o CR^4 ═NR^5;

X_3 y X_4 son independientemente C o N;

X_5 es CR^6, NR^6, o S;

X_4 es CR^7, NR^7, CR^7 ═CR^8, o CR^7 ═NR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

[00214] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula VII, W^b es N. En otras realizaciones, W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

[00215] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención exhiben una o más características funcionales aquí descritas. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención se unen específicamente a la quinasa PI3. En algunas realizaciones, el CI50 de un compuesto de la invención para p110α, p110β, p110γ o p110δ es menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 1 nM, menos

de aproximadamente 0,5 nM, menos de aproximadamente 100 pM, o menos de aproximadamente 50 pM.

[00216] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la invención pueden inhibir selectivamente uno o más miembros de fosfatidilinositol-3-quinasas tipo I o clase I (PI3-quinasa) con un valor de CI50 de aproximadamente 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 100 pM, 10 pM o 1 pM, o menos, según se mide en un ensayo in vitro de quinasa.

[00217] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la invención pueden inhibir selectivamente uno o dos miembros de fosfatidilinositol-3-quinasas tipo I o clase I (PI3-quinasa) que consiste en PI3-quinasa α, PI3-quinasa β, PI3-quinasa γ y PI3- quinasa δ. En algunos aspectos, algunos de los compuestos de la invención inhiben selectivamente la PI3-quinasa α en comparación con todas las otras PI3-quinasas de tipo I. En otros aspectos, algunos de los compuestos de la invención inhiben selectivamente PI3-quinasa α y PI3-quinasa γ en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I. En otros aspectos, algunos de los compuestos de la invención inhiben selectivamente PI3-quinasa α y PI3-quinasa β en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I. En algunos otros aspectos adicionales, algunos de los compuestos de la invención inhiben selectivamente PI3-quinasa δ y PI3-quinasa γ en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I. En algunos otros aspectos adicionales, algunos de los compuestos de la invención inhiben selectivamente PI3-quinasa δ y PI3-quinasa β en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I, or inhiben selectivamente PI3-

quinasa δ y PI3-quinasa α en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I, o inhiben selectivamente PI3-quinasa α y PI3-quinasa γ en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I, o inhiben selectivamente PI3-quinasa γ y PI3-quinasa β en comparación con el resto de las PI3-quinasas tipo I.

[00218] En otro aspecto adicional, alternativamente se puede entender que un inhibidor que inhibe selectivamente uno o más miembros de las PI3-quinasas tipo I, o un inhibidor que inhibe selectivamente una o más vías de señalización mediadas por PI3-quinasa tipo I, se refiere a un compuesto que exhibe una concentración inhibidora (CI50) con respecto a una determinada PI3-quinasa tipo I, que es al menos 10 veces mayor, al menos 20 veces mayor, al menos 50 veces mayor, al menos 100 veces mayor, al menos 1000 veces mayor, al menos 10.100 veces mayor, o inferior, que la CI50 del inhibidor con respecto al resto de las otras PI3-quinasas tipo I.

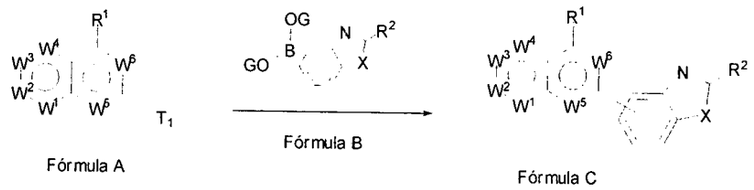
[00219] Las entidades químicas descritas en la presente se pueden sintetizar de acuerdo con uno o más de los esquemas ilustrativos de la presente y/o procedimientos conocidos en la técnica.

[00220] A menos que se especifique de otro modo, las reacciones descritas en la presente se llevan a cabo a presión atmosférica, generalmente dentro de un rango de temperatura de -10°C a 200°C. Asimismo, salvo que se especifique de otro modo, se pretende que los tiempos y condiciones de reacción sean aproximados, por ejemplo, llevados a cabo a aproximadamente presión atmosférica

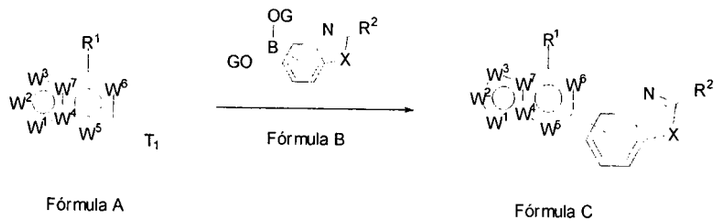
dentro de un rango de temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 110°C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se realizan durante la noche duran un período de aproximadamente 16 horas.

[00221] En general, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema A:



Esquema B:

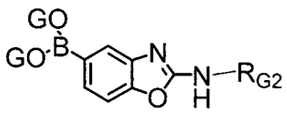


[00222] Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante un esquema de reacción representado en general en los esquemas A y B. La síntesis se efectúa mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula A con un compuesto de fórmula B para proporcionar un compuesto de fórmula C. El paso de acoplamiento se cataliza generalmente usando un catalizador de paladio, incluyendo, a modo no taxativo, tetrakis (trifenilfosfina) paladio. El acoplamiento se realiza generalmente en presencia de una base adecuada, siendo un ejemplo no limitante el carbonato de sodio. Un ejemplo de un solvente adecuado para la

reacción es dioxano acuoso.

[00223] Un compuesto de fórmula A para usar en el esquema A tiene la estructura de la fórmula A, en donde T_1 es halo, incluyendo bromo, cloro, fluoro y yodo, y en donde los sustituyentes restantes se definen para las fórmulas I y II de los compuestos de la invención. Para los ácidos borónicos y derivados de ácido ilustrados en la fórmula B, X es O o S, y el resto benzoxazol o benzotiazol se pueden unir en la posición 4, 5, 6 o 7.

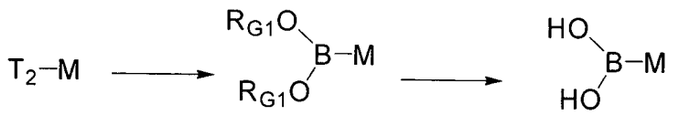
[00224] Para un compuesto de fórmula B, G es hidrógeno o R_{G1}, en donde R_{G1} es alquilo, alquenilo o arilo. Alternativamente, $B(OG)_2$ se toma junto para formar un resto cíclico de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula B es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula E:



Fórmula E

[00225] en donde G es H o R_{G1}; R_{G1} es alquilo, alquenilo o arilo. Alternativamente, $B(OG)_2$ se toma junto para formar un resto cíclico de 5 o 6 miembros, y R_{G2} es H, carbamato de terc-butilo o acilo.

Esquema C:



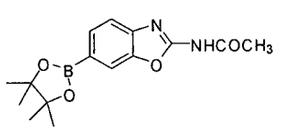
Fórmula D Fórmula B' Fórmula B''

[00226] El esquema C muestra un esquema ejemplar para sintetizar un compuesto de fórmula B' u opcionalmente,

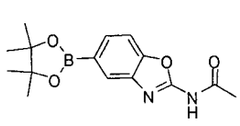
fórmula B'' para usar en el esquema de reacción C. M es un resto benzoxazolilo o benzotiazolilo según se describe en la fórmula B. La reacción se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula D con un borato de trialquilo o un derivado de ácido borónico para producir un compuesto de fórmula B'. El borato de trialquilo incluye, a modo no taxativo, borato de triisopropilo, y el derivado de ácido borónico incluye, a modo no taxativo, bis(pinacolato)diboro. La reacción por lo general se lleva a cabo en presencia de una base, siendo un ejemplo no limitante el acetato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente, tal como dioxano o tetrahidrofurano.

[00227] Un compuesto de fórmula D para usar en el esquema C es un compuesto en donde T_2 es halo u otro grupo saliente, y M es tal como se define anteriormente. El compuesto de fórmula B' se puede además convertir en un compuesto de fórmula B'' mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico.

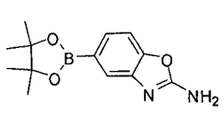
[00228] Algunos compuestos ejemplares de fórmula B que se pueden sintetizar mediante el esquema C incluyen, a modo no taxativo, compuestos con las siguientes fórmulas:



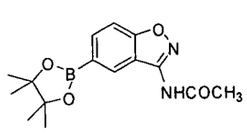
H-7



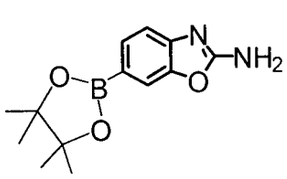
F-7



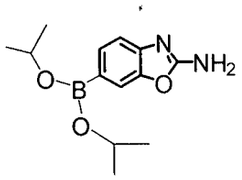
G-6



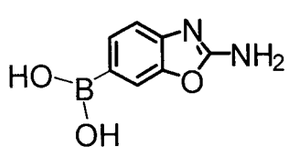
I-4



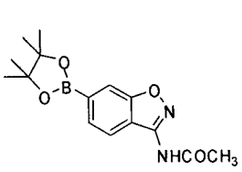
G-7



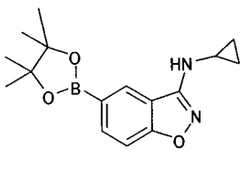
G-8



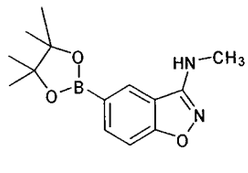
G-9



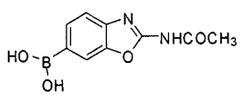
J-4



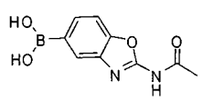
K-6



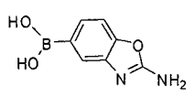
L-6



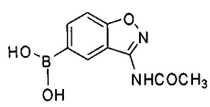
H-7-B



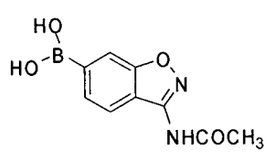
F-7-B



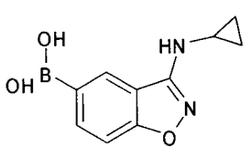
G-6-B



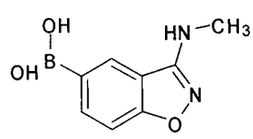
I-4-B



J-4-B



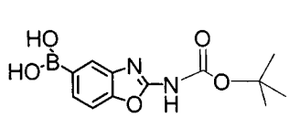
K-6-B



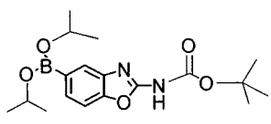
L-6-B

[00229] Cuando se desee, se realiza la desprotección de un sustituyente (por ejemplo, eliminación de la protección Boc de un sustituyente amino) en el resto benzoxazolilo (es decir, M_1 de fórmula C) tras el acoplamiento del compuesto de fórmula B al compuesto de fórmula A.

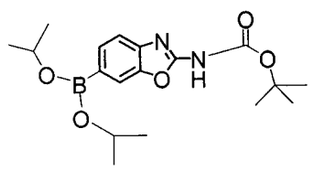
[00230] Algunos compuestos ejemplares con dichos grupos protectores incluyen, a modo no taxativo, compuestos con las siguientes fórmulas:



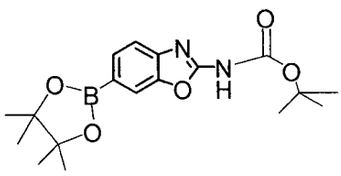
,



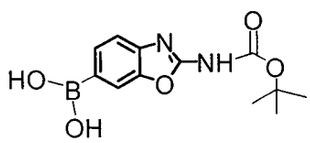
,



,



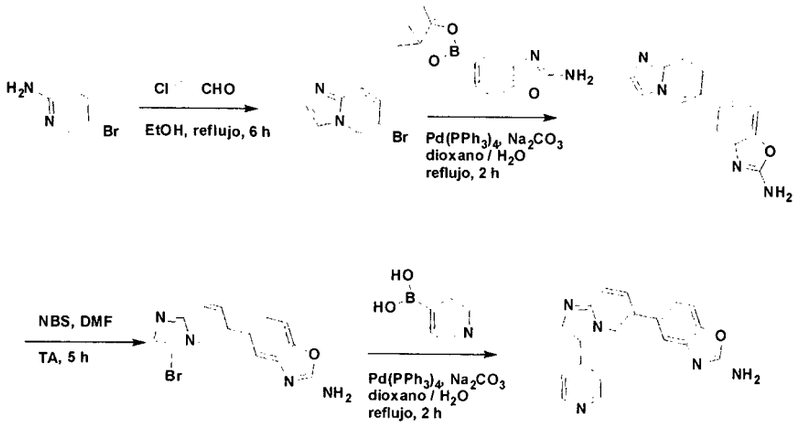
o



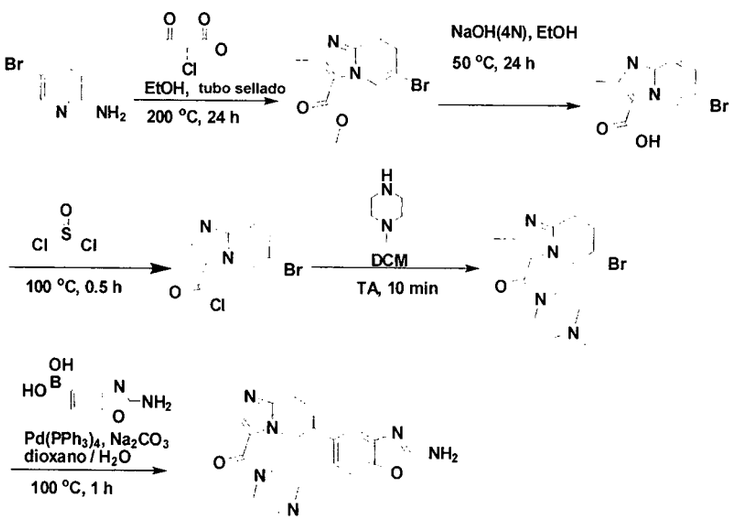
.

[00231] Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de diversos compuestos de la invención.

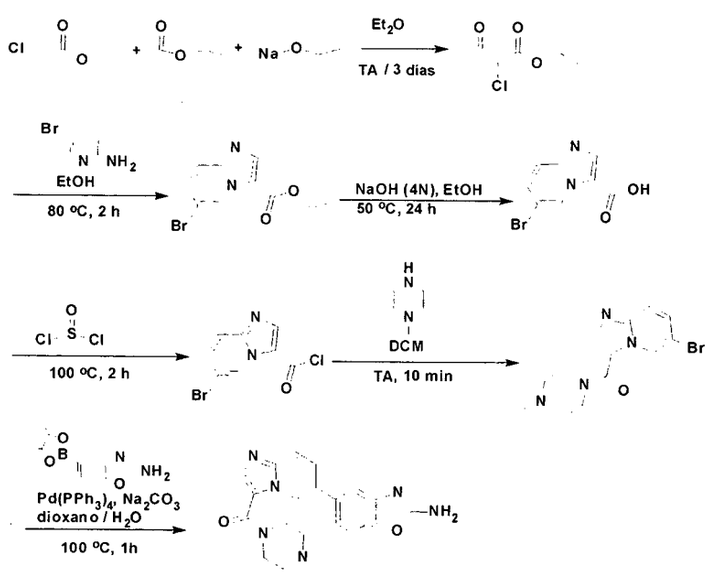
Esquema de reacción D:



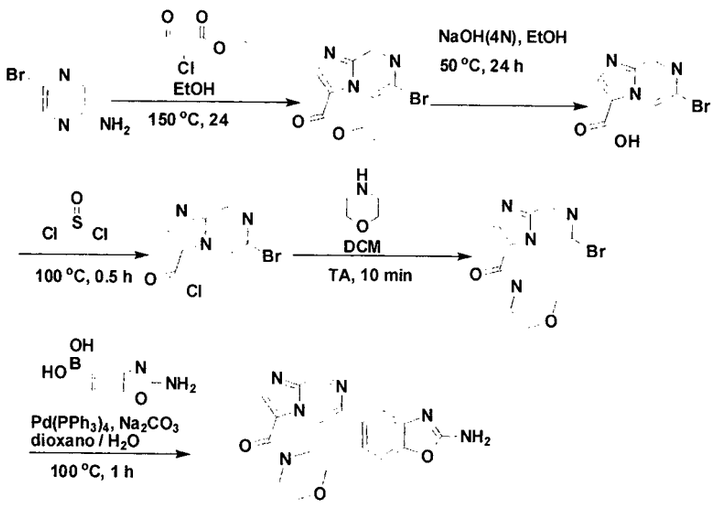
Esquema de reacción E:



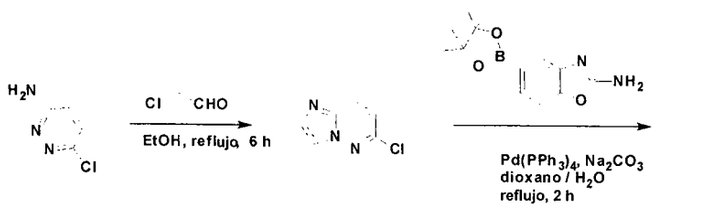
Esquema de reacción F:

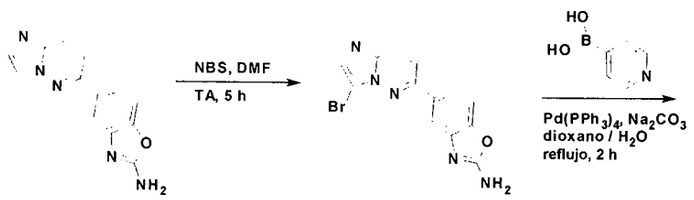


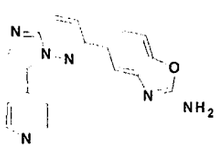
Esquema de reacción G:



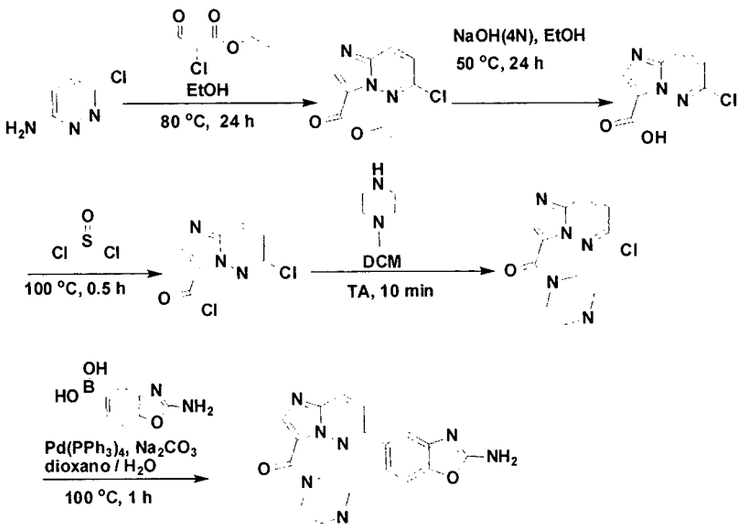
Esquema de reacción H:



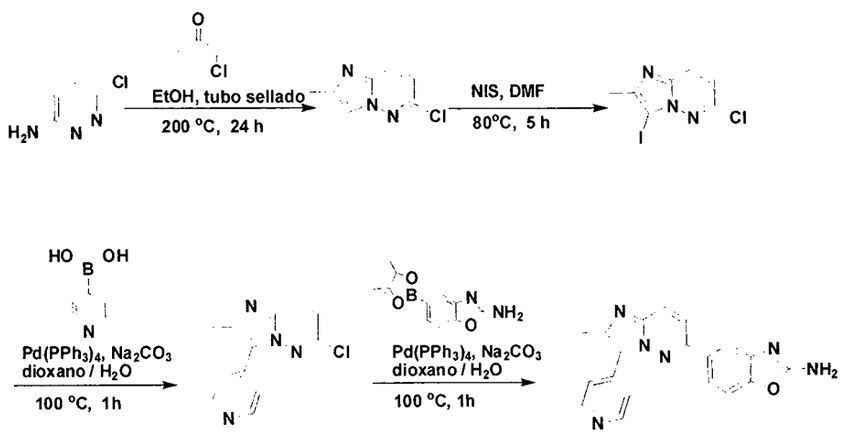




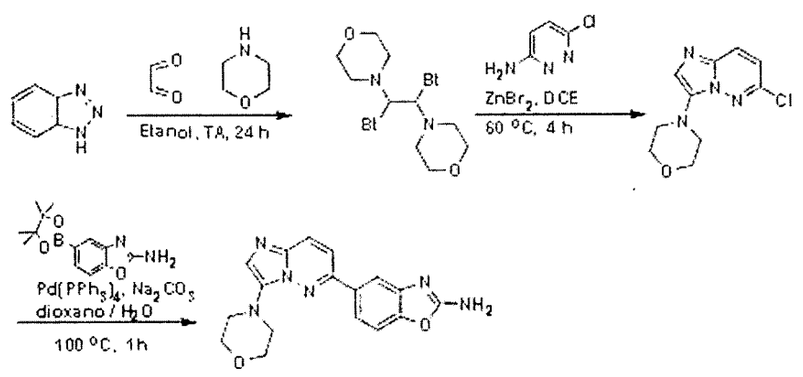
Esquema de reacción I:



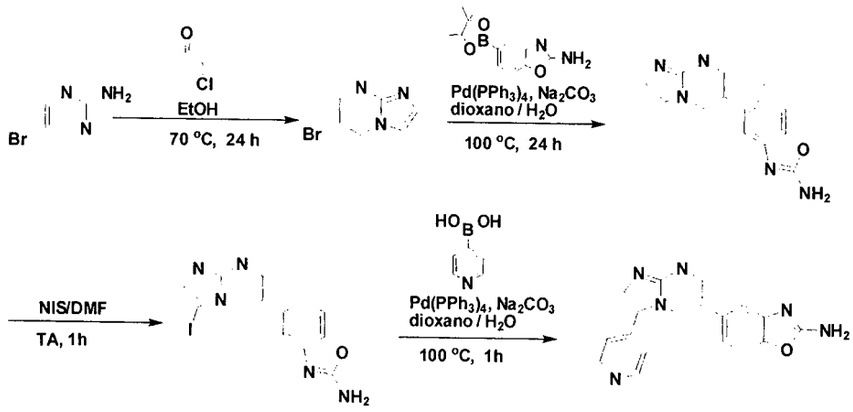
Esquema de reacción J:



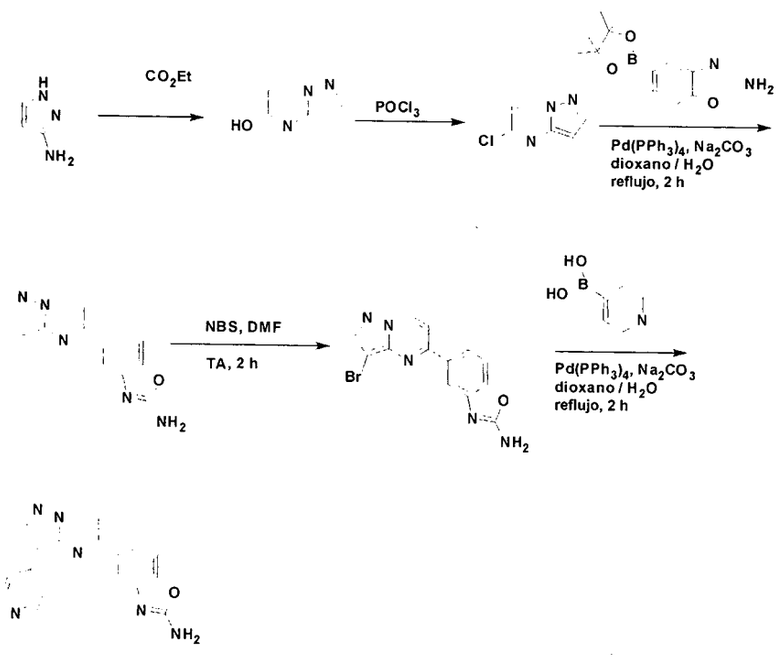
Esquema de reacción K:



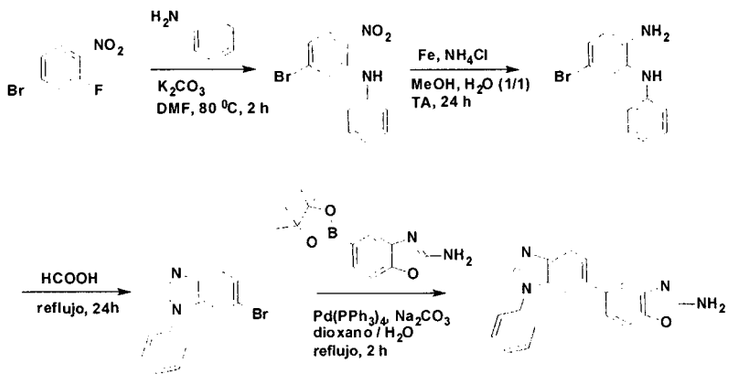
Esquema de reacción L:



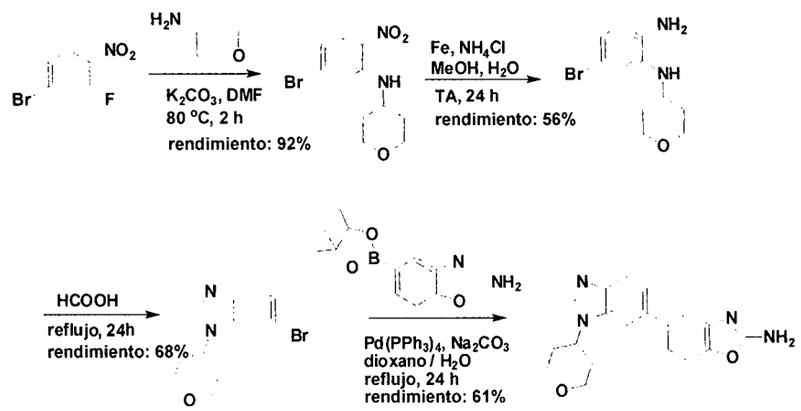
Esquema de reacción M:



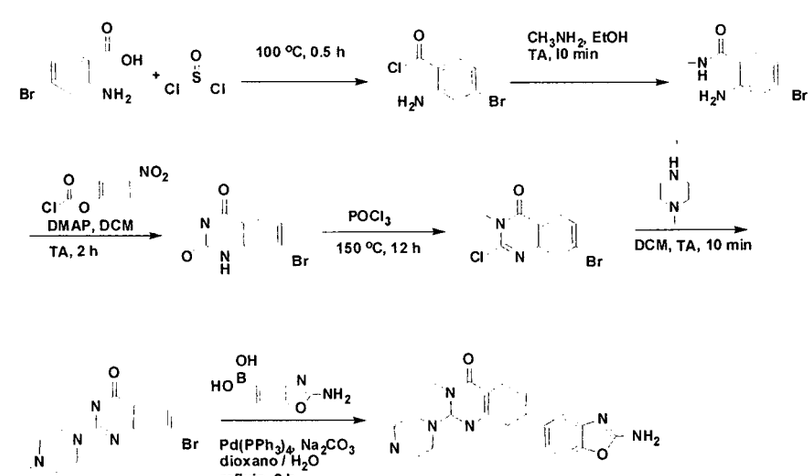
Esquema de reacción N:



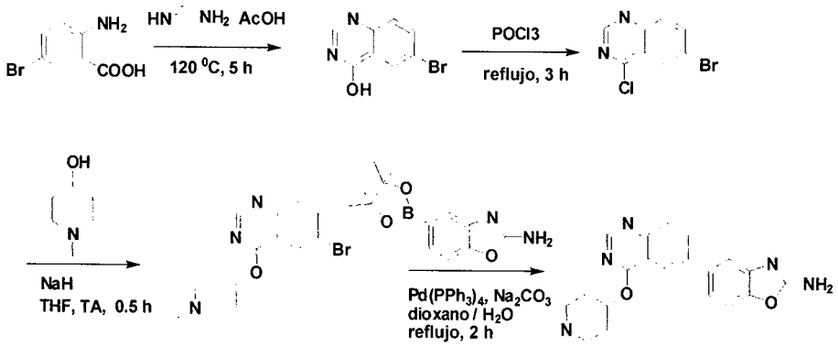
Esquema de reacción O:



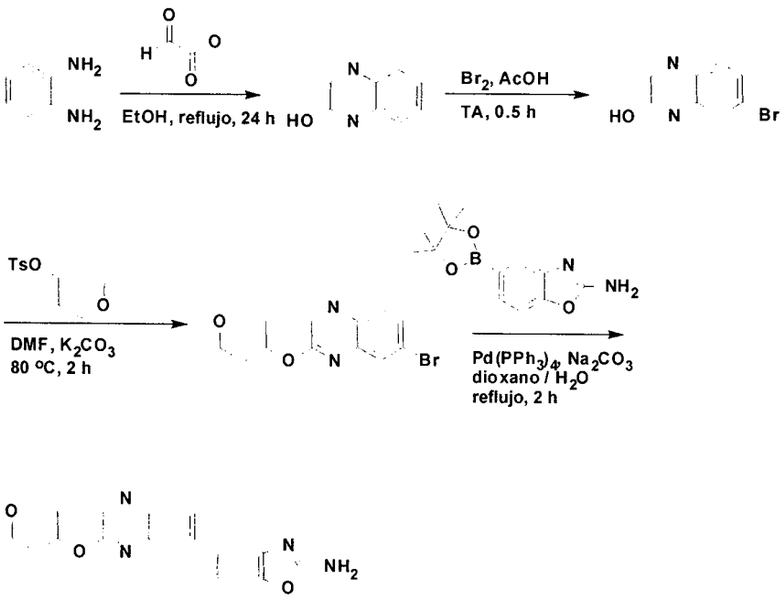
Esquema de reacción P:



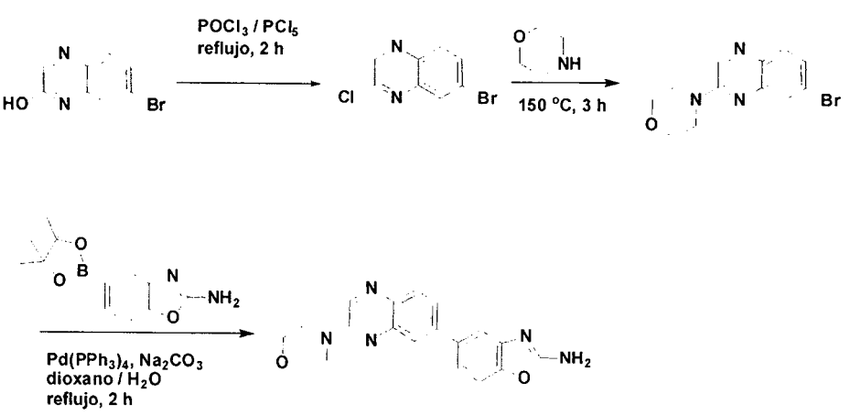
Esquema de reacción Q:



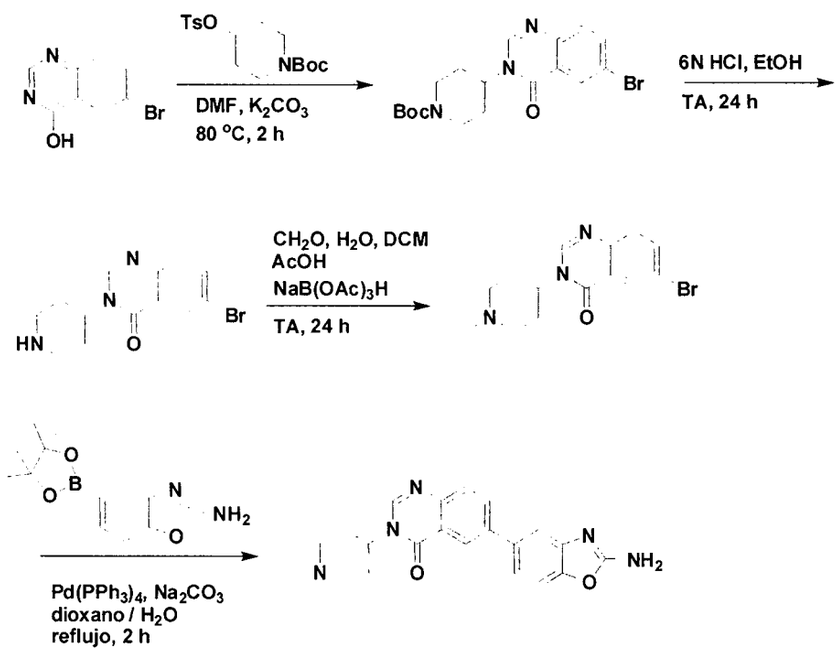
Esquema de reacción R:



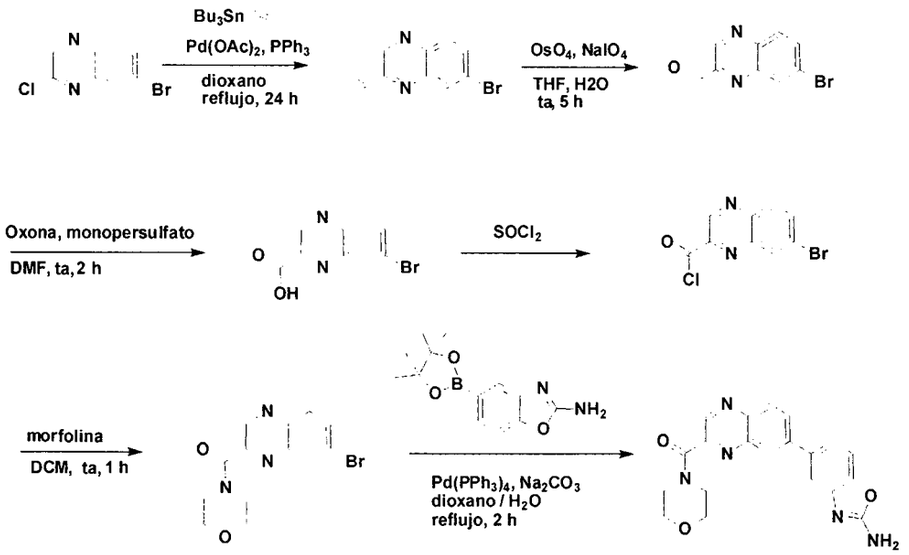
Esquema de reacción S:



Esquema de reacción T:

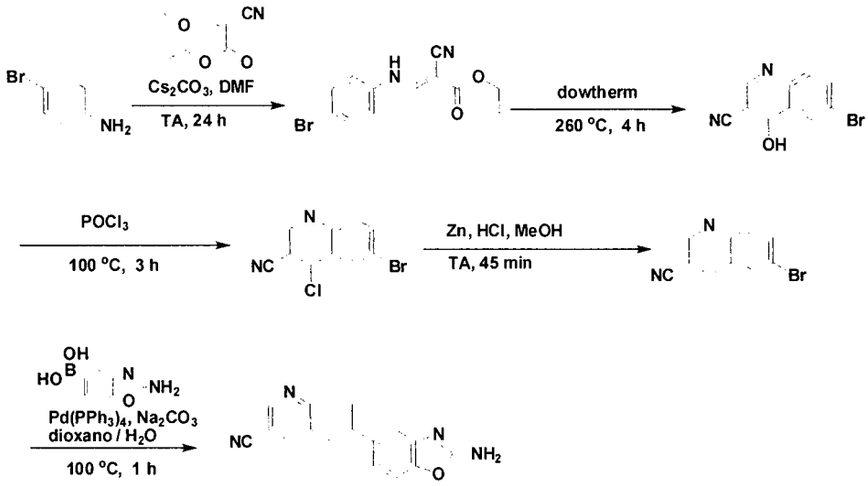


Esquema de reacción U:

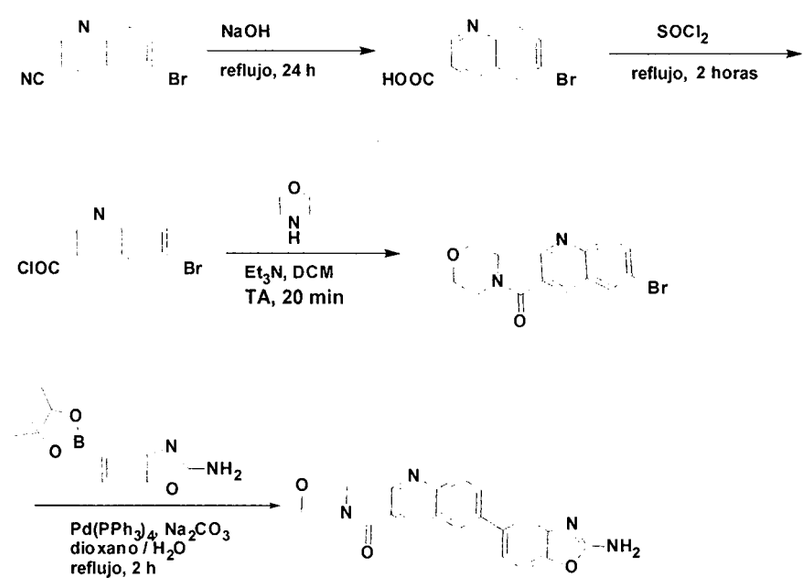


177

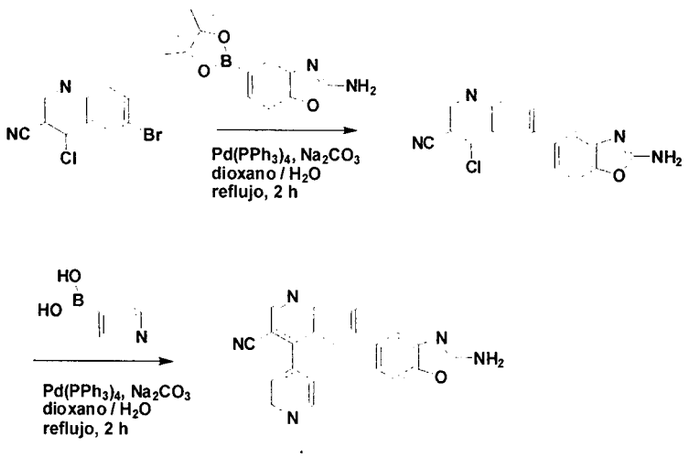
Esquema de reacción V:



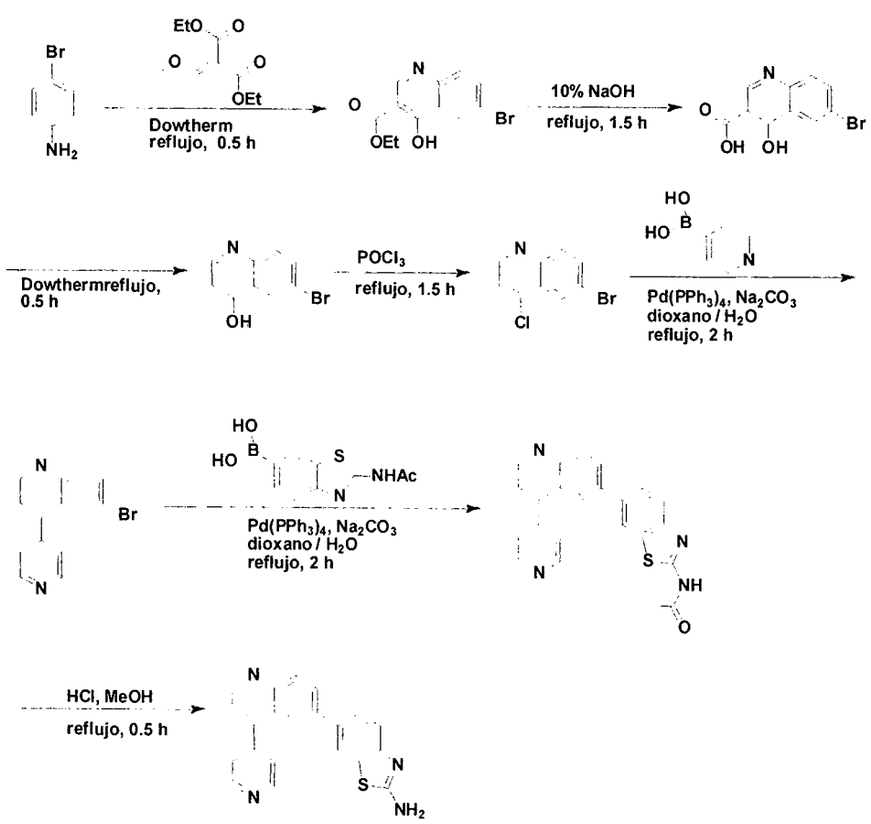
Esquema de reacción W:



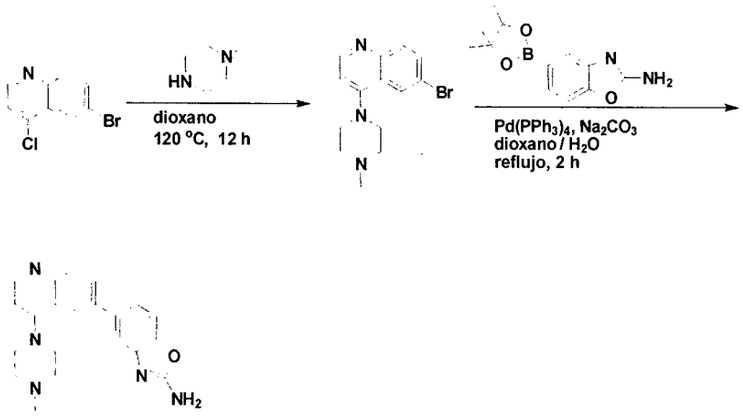
Esquema de reacción X:



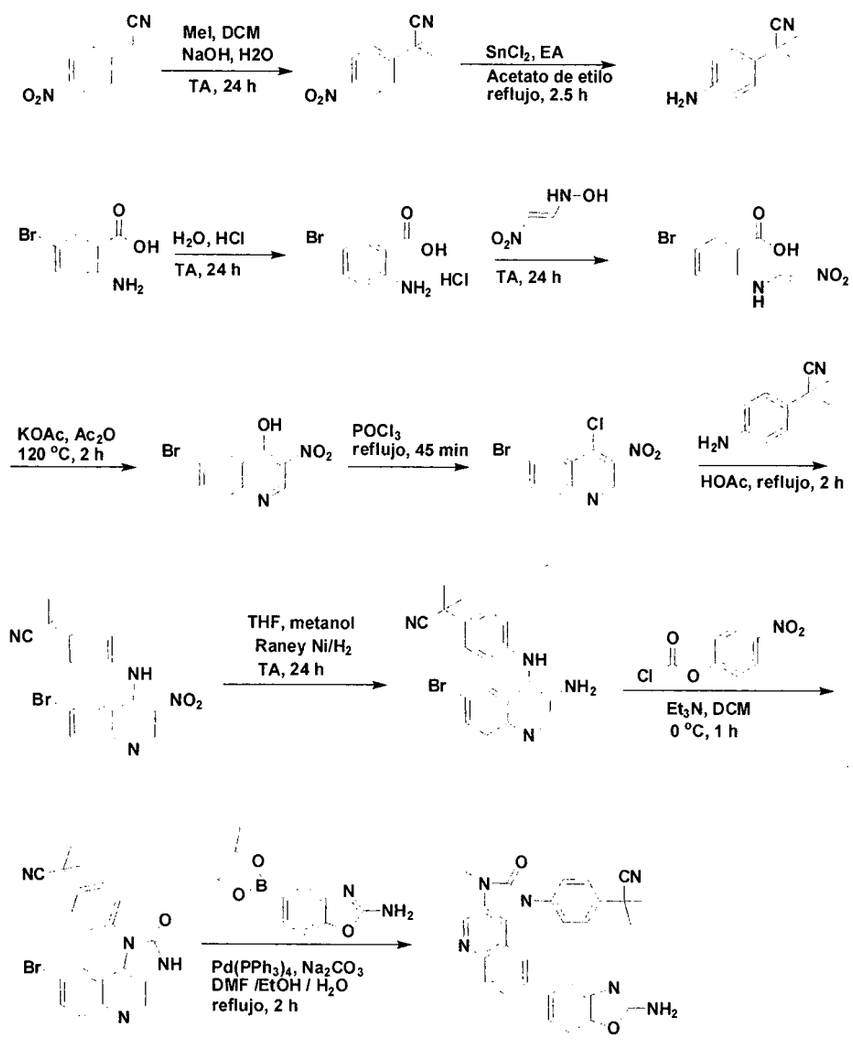
Esquema de reacción Y:



Esquema de reacción Z:

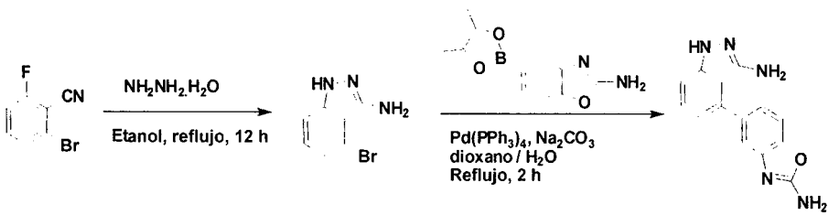


Esquema de reacción AA:

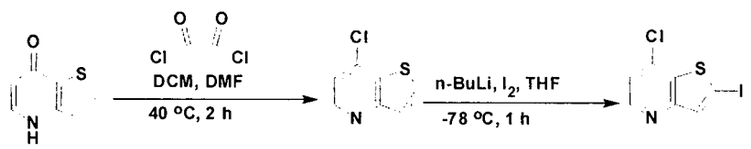


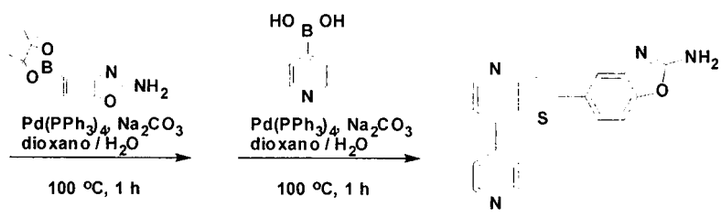
5

Esquema de reacción AB:

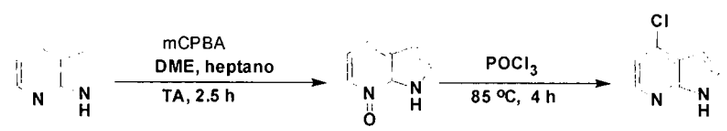


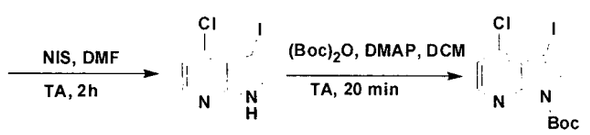
Esquema de reacción AC:

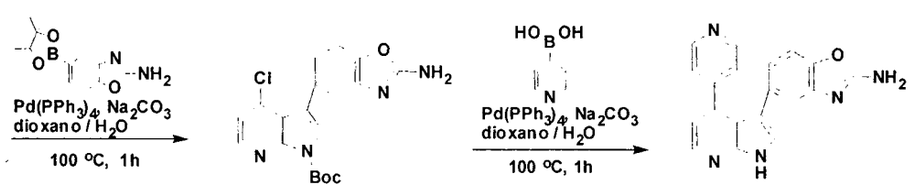




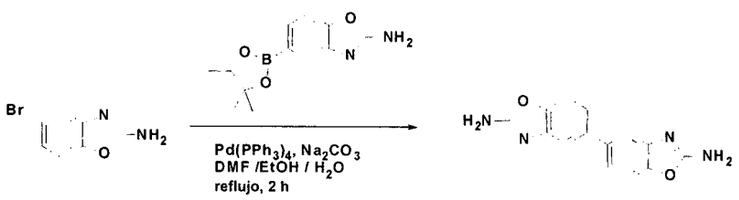
Esquema de reacción AD:



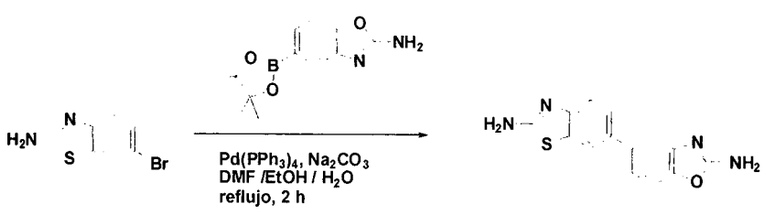




Esquema de reacción AE:



Esquema de reacción AF:



[00232] La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención.

[00233] En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos, tales como trastorno hiperproliferativo, incluyendo, a modo no taxativo, leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, cáncer de piel, cáncer de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cáncer de cavidad oral y orofaríngeo, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer testicular, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cáncer del SNC, cáncer del SNP, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo,

linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer de origen viral. En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

[00234] En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o trastornos relacionados con una respuesta inmune indeseable, hiperactiva, perjudicial o nociva en un mamífero. Dicha respuesta inmune indeseable puede estar asociada o resultar, por ejemplo, de asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxis, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad injerto contra huésped, rechazo de trasplante, lesiones pulmonares y lupus eritematoso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar otras enfermedades respiratorias, incluyendo, a modo no taxativo, enfermedades que afectan los lóbulos del pulmón, cavidad pleural, vías bronquiales, tráquea, tracto respiratorio superior o los nervios y músculos de la respiración. Las composiciones de la invención se pueden usar además para tratar la disfunción multiorgánica.

[00235] La invención también proporciona composiciones para el tratamiento de enfermedades hepáticas (incluyendo diabetes), pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes) o dolor en un mamífero.

[00236] La invención proporciona además composiciones

para el tratamiento de la movilidad de los espermatozoides. Asimismo, la invención proporciona composiciones para el tratamiento de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas que incluyen, a modo taxativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC y accidente cerebrovascular.

[00237] La invención comprende también una composición para la prevención de la implantación del blastocito en un mamífero.

[00238] La invención también se relaciona con una composición para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que puede manifestarse como angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel, tal como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

[00239] La invención proporciona además composiciones para el tratamiento de trastornos que involucran la agregación o adhesión plaquetaria, que incluyen, a modo no taxativo, síndrome de Bernard-Soulier, trombastenia de Glanzmann, síndrome de Scott, enfermedad de von Willebrand, síndrome de Hermansky-Pudlak y síndrome de plaquetas grises.

[00240] En algunas realizaciones, las composiciones se

proporcionan para tratar una enfermedad que es atrofia musculoesquelética, hipertrofia musculoesquelética, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, metástasis invasiva, melanoma, sacrota de Kaposi, infecciones bacterianas y virales agudas y crónicas, sepsis, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis o fibrosis renal progresiva.

[00241] Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan generalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen una sal farmacéuticamente aceptable y/o un complejo de coordinación de las mismas, y uno o más excipientes, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y rellenos, diluyentes, incluyendo soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

[00242] Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar solas o en combinación con uno o más agentes, que también se administran generalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los compuestos de la invención y otros agentes se pueden mezclar en una preparación o ambos componentes se pueden formular en preparaciones individuales para usarlos en combinación separadamente o al mismo tiempo.

[00243] En algunas realizaciones, la concentración de uno

o más compuestos proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es menor que 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, o 0,0001% p/p, p/v o v/v.

[00244] En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos de la presente invención es mayor que 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25%, 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25%, 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25%, 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 125%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, o 0,0001% p/p, p/v o v/v.

[00245] En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos de la presente invención se encuentra en el rango de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 50%,

aproximadamente 0,001% a aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 29%, aproximadamente 0,03% a aproximadamente 28%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 27%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 26%, aproximadamente 0,06% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0,07% a aproximadamente 24%, aproximadamente 0,08% a aproximadamente 23%, aproximadamente 0,09% a aproximadamente 22%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 21%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 19%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 18%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 17%, aproximadamente 0,6% a aproximadamente 16%, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 14%, aproximadamente 0,9% a aproximadamente 12%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p, p/v o v/v.

[00246] En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos de la presente invención se encuentra dentro del rango de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 4,5%, aproximadamente 0,03% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 3,5%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,06% a aproximadamente 2,5%, aproximadamente 0,07% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,08% a aproximadamente

1,5%, aproximadamente 0,09% a aproximadamente 1%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,9% p/p, p/v o v/v.

[00247] En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos de la presente invención es igual o menor que 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g, o 0,0001 g.

[00248] En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es mayor que 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5, 3 g, 3,5, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5g, 7 g, 7,5g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g, o 10 g.

[00249] En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la presente invención está dentro del

rango de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g, o 1-3 g.

[00250] Los compuestos de acuerdo con la invención son efectivos en un amplio rango de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, se pueden usar dosificaciones de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día, y de 5 a 40 mg por día. Una dosificación ejemplar es de 10 a 30 mg por día. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto a ser tratado, el peso corporal del sujeto a ser tratado, y la preferencia y experiencia del médico tratante.

[00251] Una composición farmacéutica de la presente invención generalmente contiene un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un complejo de coordinación del mismo, y uno o más excipientes, vehículos, incluyendo, a modo no taxativo, rellenos y diluyentes sólidos inertes, diluyentes, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos, potenciadores de penetración, solubilizantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

[00252] A continuación se describen ejemplos no limitantes de composiciones farmacéuticas y métodos para prepararlas.

[00253] <u>Composiciones farmacéuticas para administración oral.</u> En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración

oral.

[00254] En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención; opcionalmente (ii) una cantidad efectiva de un segundo agente; y (iii) un excipiente farmacéutico adecuado para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición contiene además: (iv) una cantidad efectiva de un tercer agente.

[00255] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para el consumo oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación específicas, tales como cápsulas, píldoras o comprimidos, o líquidos o pulverizaciones en aerosol, y cada uno contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo como un polvo o gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos, pero todos los métodos incluyen los pasos de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, el cual constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme y profundamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, dar forma al producto según la presentación

deseada. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de consistencia fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente tal como, a modo no taxativo, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

[00256] La invención comprende además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden un ingrediente activo, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, se puede agregar agua (por ejemplo, 5%) en la técnica farmacéutica como manera de estimular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar las características tales como la vida media o la estabilidad de las formulaciones con el transcurso del tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o con bajo contenido de humedad y en condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención que contienen lactosa se pueden hacer anhidras si se prevé un contacto significativo con humedad, durante la fabricación, empaquetado y/o almacenamiento. Una

composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de forma tal de mantener la naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se pueden empaquetar usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua, de forma tal que se pueden incluir en kits adecuados comprendidos en el vademécum. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, a modo no taxativo, bolsas herméticamente cerradas, envases de plástico y similares, envases de dosis unitarias, envases de blíster y envases de tiras.

[00257] Un ingrediente activo se puede combinar en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composiciones farmacéuticas convencionales. El vehículo puede adoptar una variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales pueden utilizarse como vehículos, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones y elixires); o aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes de desintegración en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los vehículos adecuados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones sólidas orales. Si se

desea, los comprimidos pueden revestirse mediante técnicas acuosas y no acuosas estándar.

[00258] Los aglutinantes adecuados para usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, a modo no taxativo, almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinil pirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

[00259] Los ejemplos de rellenos adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, a modo no taxativo, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolina, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.

[00260] Se pueden usar desintegrantes en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegran al ser expuestos a un medio acuoso. Una cantidad excesiva de desintegrante puede producir comprimidos que se pueden desintegrar en el envase. Una cantidad escasa puede ser insuficiente para que ocurra la desintegración y por ende, alterar la tasa y el alcance de la liberación del ingrediente activo de la forma de

dosificación. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea demasiado pequeña ni demasiado excesiva para alterar negativamente la liberación del ingrediente activo se puede usar para elaborar las formas de dosificación de los compuestos descritos en la presente. La cantidad de desintegrante usado puede variar según el tipo de formulación y el modo de administración, y podrá ser fácilmente detectable para los expertos en la técnica. Se puede usar en la composición farmacéutica aproximadamente 0,5 a 15 por ciento de peso de desintegrante, o aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento de peso de desintegrante. Los desintegrantes que se pueden usar para formar las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención incluyen, a modo no taxativo, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, potasio de polacrilín, glicolato de almidón sódico, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

[00261] Los lubricantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluye, a modo no taxativo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite

de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, etilaureato, agar o mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, gel de sílice siloide, aerosol coagulado de sílice sintético o mezclas de los mismos. Se puede opcionalmente añadir un lubricante en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento de peso de la composición farmacéutica.

[00262] Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo fundamental en ellas se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, colorantes o tinturas, y si se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

[00263] Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o ser recubiertos por medio de técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida en un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material para retraso del tiempo tal como monoestearato o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de

oliva.

[00264] Los tensioactivos que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluye, a modo no taxativo, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos y mezclas de los mismos. Es decir, se puede emplear una mezcla de tensioactivos hidrófilos, una mezcla de tensioactivos lipófilos, o una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

[00265] Un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener por lo general un valor HLB de al menos 10, mientras que un tensioactivo lipófilo adecuado puede tener por lo general un valor HLB de 10 o menos de aproximadamente 10. El balance hidrófilo-lipófilo (valor "HLB") es un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofilicidad e hidrofobicidad relativas de compuestos anfifílicos no iónicos. Los tensioactivos con valores HLB menores son más lipófilos o hidrófobos, y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras tensioactivos con valores HLB mayores son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Los tensioactivos hidrófilos se consideran por lo general que son los compuestos que tienen un valor HLB mayor que aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos, para los cuales la escala HLB no se aplica generalmente. En forma similar, los tensioactivos lipófilos (hidrófobos) son compuestos que tiene un valor HLB igual o menos que aproximadamente 10. Sin embargo, el valor HLB de un tensioactivo es meramente una guía preliminar usada para permitir la formulación de

emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.

[00266] Los tensioactivos hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y sus derivados; lisofosfolípidos y sus derivados; sales de éster de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono y diacetilado de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

[00267] Dentro del grupo mencionado anteriormente, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos, sales de éster de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos, sales de ácidos grasos; docusato de sodio; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono y diacetilado de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

[00268] Los tensioactivos iónicos pueden ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina,

lisofosfatidiletanoloamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, estearoil lactilato, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono y diacetilado de mono y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas, y sales y mezclas de los mismos.

[00269] Los tensioactivos hidrófilos no iónicos pueden incluir, a modo no taxativo, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucósidos; lauril macrogolglicéridos; éteres de alquilo polioxialquileno tales como éteres de alquilo de polietilenglicol; polioxialquileno alquilfenoles tales como alquilfenoles de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquileno alquilfenol tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquileno sorbitán tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; productos de transesterificación hidrófila de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites

vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles; polioxietileno esteroles, derivados y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y productos de transesterificación hidrófila de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido.

[00270] Otros tensioactivos hidrófilos no iónicos incluyen, a modo no taxativo, PEG-10 laurato, PEG-12 laurato, PEG-20 laurato, PEG-32 laurato, PEG-32 dilaurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG-20 oleato, PEG-20 dioleato, PEG-32 oleato, PEG-200 oleato, PEG-400 oleato, PEG-15 estearato, PEG-32 diestearato, PEG-40 estearato, PEG-100 estearato, PEG-20 dilaurato, PEG-25 gliceril trioleato, PEG-32 dioleato, PEG-20 gliceril laurato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-20 gliceril estearato, PEG-20 gliceril oleato, PEG-30 gliceril oleato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-40 gliceril laurato, PEG-40 aceite de palma, PEG-50 aceite de ricino hidrogenado, PEG-40 aceite de ricino, PEG-35 aceite de ricino, PEG-60 aceite de ricino, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de maíz, PEG-6 glicéridos de caprato/caprilato, PEG-8 glicéridos de caprato/caprilato, poligliceril-10 laurato, PEG-30 colesterol, PEG-25 fito esterol, PEG-30 soya esterol, PEG-

20 trioleato, PEG-40 sorbitán oleato, PEG-80 sorbitán laurato, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9 lauril éter, POE-23 lauril éter, POE-10 oleil éter, POE-20 oleil éter, POE-20 estearil éter, tocoferil PEG-100 succinato, PEG-24 colesterol, poligliceril-10 oleato, Tween 40, Tween 60, sucrosa monoestearato, sucrosa monolaurato, sucrosa monopalmitato, serie PEG 10-100 nonil fenol, serie PEG 15-100 octil fenol, y poloxámeros.

[00271] Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilado; ésteres de ácidos grasos de alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; esteroles y derivados de esteroles; esteroles polioxietilados y derivados de esteroles; éteres de alquilo de polietilenglicol; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono y diglicéridos; productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles; vitaminas solubles en aceite y derivados de vitaminas; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los tensioactivos lipófilos preferidos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de glicol, y mezclas de los mismos, o productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales,

aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.

[00272] En una realización, la composición podrá incluir un solubilizante para asegurar una buena solubilización y/o disolución del compuesto de la presente invención y para minimizar la precipitación del compuesto de la presente invención. Esto puede ser especialmente importante para composiciones de uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También se puede añadir un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

[00273] Los ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, a modo no taxativo, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butandioles e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutol, dimetil isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrinas; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofurol) o metoxi PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno, tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, épsilon-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de

etilo, tributilcitrato, trietilcitrato de acetilo, tributil citrato de acetilo, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, etil butirato, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ε-caprolactona e isómeros del mismo, δ-valerolactona e isómeros del mismo, β-butirolactona e isómeros del mismo; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetil acetamida, dimetil isosorbida, N-metil pirrolidonas, monooctanoína, éter monoetílico de dietilenglicol y agua.

[00274] También se pueden usar mezclas de solubilizantes. Algunos ejemplos incluyen, a modo no taxativo, triacetina, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofurol, transcutol, propilenglicol y dimetil isosorbida. Los solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofurol y propilenglicol.

[00275] La cantidad de solubilizante que se puede incluir no está particularmente limitada. La cantidad de un determinado solubilizante puede estar limitada a una cantidad bioaceptable, que podrá ser fácilmente determinada por un experto en la técnica. En algunas circunstancias, podrá ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes que superen las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, y luego el excedente de solubilizante se elimina antes de suministrar

la composición a un paciente usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por lo tanto, de encontrarse presente, el solubilizante puede estar en una relación de peso del 10%, 25%, 50%, 100%, o hasta aproximadamente 200% en peso, según el peso total del fármaco y otros excipientes. Si se desea, también se pueden emplear cantidades muy pequeñas de solubilizantes, tales como 5%, 2%, 1% o incluso menos. Típicamente, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 100%, más típicamente aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso.

[00276] Asimismo, la composición puede incluir uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos aditivos y excipientes incluyen, a modo no taxativo, antiadherentes, agentes antiespumantes, agentes amortiguadores, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, moduladores de la viscosidad, tonificantes, saborizantes, colorantes, aromatizantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, rellenos, plastificantes, lubricantes y mezclas de los mismos.

[00277] Asimismo, se puede incorporar un ácido o una base a la composición para facilitar el procesamiento, mejorar la estabilidad o por otros motivos. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio de magnesio, silicato de aluminio

sintético, hidrotalcita sintética, hidróxido de aluminio de magnesio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. Otras bases adecuadas son las sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares. También se pueden usar sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrógenofosfato disódico y hidrógenofosfato sódico. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión farmacéuticamente aceptable y conveniente, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos y similares. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

[00278] Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares. Los

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

[00279] Composiciones farmacéuticas para inyección. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y las cantidades de agentes en las composiciones son los descritos en la presente.

[00280] Las formas en las cuales se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

[00281] Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección. También se puede

emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como lecitina, para mantener el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede efectuar por medio de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

[00282] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la presente invención en la cantidad requerida en el solvente adecuado con los diversos ingredientes que se mencionan anteriormente, seguido de esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos, tales como los que se enumeran anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación deseados son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada previamente estéril del mismo.

[00283] Composiciones farmacéuticas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica). En algunas

realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración transdérmica que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración transdérmica.

[00284] Las composiciones de la presente invención se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas o líquidas, adecuadas para administración local o tópica, tales como gel, gelatinas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones, ungüentos, soluciones, aceites, pastas, supositorios, aerosoles, emulsiones, soluciones salinas o soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los vehículos con densidades superiores son capaces de proporcionar una exposición prolongada a los ingredientes activos en una determinada área. En contraste, la formulación de una solución puede proporcionar una exposición más inmediata del ingrediente activo al área elegida.

[00285] Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel, que son compuestos que permiten aumentar la penetración o ayudar a la administración de las moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Existen numerosas moléculas que mejoran la penetración que son conocidas para los expertos en la técnica de formulaciones tópicas. Los ejemplos de dichos vehículos y excipientes incluyen, a modo no taxativo, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol),

ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

[00286] Otra formulación ejemplar para usar en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmicas ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para suministrar una infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en cantidades controladas, con o sin otro agente.

[00287] La elaboración y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches se pueden elaborar para la administración continua, pulsátil o a petición de los agentes farmacéuticos.

[00288] Composiciones farmacéuticas para inhalación. Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosas u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se describe anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por la vía respiratoria nasal u oral para lograr un efecto local o sistémico. Las

composiciones en solventes preferiblemente farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede adherir a una mascarilla o a un respirador de presión positiva intermitente. Las soluciones, suspensiones o composiciones en polvo se pueden administrar preferiblemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de un modo adecuado.

[00289] Otras composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar a partir de composiciones descritas en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural o intraespinal. Las preparaciones para dichas composiciones farmacéuticas son conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037; Goodman y Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); todos los cuales se

incorporan en su totalidad a la presente a modo de referencia.

[00290] La administración de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede realizar por cualquier método que permita administrar los compuestos en el lugar de acción. Estos métodos incluyen la vía oral, vía intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, a través de administración local mediante catéter o stent o a través de inhalación. Los compuestos también se pueden administrar intratecalmente o a través de la adiposidad.

[00291] La cantidad del compuesto administrado dependerá del mamífero que se está tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosis efectiva se encuentra en el rango de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una dosis única o dividida. Para un ser humano de 70 kg, la cantidad sería de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunas instancias, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado serían más que adecuados, mientras en que en otros casos se pueden emplear dosis superiores sin causar ningún efecto

secundario perjudicial, por ejemplo, al dividir esas dosis superiores en varias dosis pequeñas para administrarse durante todo el día.

[00292] En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una única dosis. Por lo general, dicha administración se realizará mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, a fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, también se pueden usar otras vías, según corresponda. Asimismo, se puede usar una única dosis de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

[00293] En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en dosis múltiples. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces por día. La dosificación se puede efectuar aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez por semana o día por medio. En otra realización, se pueden administrar juntos un compuesto de la invención y otro agente aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En una realización adicional, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14 o 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, se logra una dosificación continua y se mantiene durante el tiempo que sea necesario.

[00294] La administración de los agentes de la invención puede continuar durante el tiempo que sea necesario. En

algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra crónicamente en forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

[00295] Una cantidad efectiva de un compuesto de la invención se puede administrar en dosis únicas o múltiples por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen las mismas utilidades, incluyendo vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, o como un inhalante.

[00296] Las composiciones de la invención se pueden administrar también a través de un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria. Dicho método de administración podrá, por ejemplo, contribuir en la prevención o mejora de la reestenosis luego de procedimientos tales como angioplastia con balón. Sin restringirse a la teoría, los compuestos de la invención pueden ralentizar o inhibir la migración y proliferación de células musculares suaves en la pared arterial que contribuyen a la reestenosis. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la invención por administración local a partir de las paredes de un stent, un stent recubierto, injertos, o la tapa o la cubierta de un stent.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se mezcla con una matriz. Dicha matriz puede ser polimérica y puede servir para unir el compuesto con el stent. Las matrices poliméricas adecuadas para tal uso incluyen, por ejemplo, poliésteres basados en lactona o copoliésteres tales como polilactida, policaprolactonglicólido, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, poli(éter-éster) copolímeros (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etilen-vinilacetato), polímeros o copolímeros basados en acrilato (por ejemplo, polihydroxietil metilmetacrilato, polivinil pirrolidinona), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Las matrices adecuadas pueden ser no degradables o degradables con el tiempo, al liberar el o los compuestos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar a la superficie del stent mediante diversos métodos, tales como recubrimiento con baño y centrifugado, recubrimiento por pulverización, recubrimiento con baño o recubrimiento con cepillo. Los compuestos se pueden aplicar en un solvente y el solvente se puede dejar evaporar, formando así una capa del compuesto sobre el stent. Alternativamente, el compuesto se puede colocar en el cuerpo del stent o injerto, por ejemplo, en microcanales o microporos. Cuando se implanta, el compuesto se difunde fuera del cuerpo del stent y entra en contacto con la pared arterial. Dichos stents se pueden preparar sumergiendo un stent fabricando para que contenga dichos microporos o microcanales en una solución del compuesto de la solución en un solvente adecuado, seguido

de evaporación del solvente. El fármaco excedente en la superficie del stent se puede eliminar mediante un breve lavado de solvente adicional. En otras realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden unir covalentemente al stent o injerto. Se puede usar un enlace covalente que se degrade *in vivo* provocando la liberación del compuesto de la invención. Se puede usar cualquier enlace biolábil con dicha finalidad, tal como enlaces éster, amida o anhidros. Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden administrar intravascularmente a partir de un balón usando durante una angioplastia. La administración extravascular de los compuestos a través de la aplicación por el pericardio o la adventicia de las formulaciones de la invención también se puede realizar para disminuir la reestenosis.

[00297] En las siguientes referencias se describe una variedad de dispositivos de stent que se pueden usar tal como se describe a continuación, todas las cuales se incorporan a la presente a modo de referencia. Patente de los EE.UU. No. 5451233; Patente de los EE.UU. No. 5040548; Patente de los EE.UU. No. 5061273; Patente de los EE.UU. No. 5496346; Patente de los EE.UU. No. 5292331; Patente de los EE.UU. No. 5674278; Patente de los EE.UU. No. 3657744; Patente de los EE.UU. No. 4739762; Patente de los EE.UU. No. 5195984; Patente de los EE.UU. No. 5292331; Patente de los EE.UU. 5674278; Patente de los EE.UU. 5879382; Patente de los EE.UU. No. 6344053.

[00298] Los compuestos de la invención se pueden administrar en dosis. Como es sabido en la técnica, debido

a la variabilidad interindividual en la farmacocinética del compuesto, es necesaria la individualización del régimen de dosificación para lograr una terapia óptima. La dosificación para un compuesto de la invención se puede determinar mediante experimentación de rutina a la luz de la presente divulgación.

[00299] Cuando un compuesto de la invención se administra en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una vida media menor que la del compuesto de la invención, las formas de dosificación unitarias del agente y el compuesto de la invención se pueden ajustar en base a ello.

[00300] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración oral como un ungüento o crema, o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria para la administración separada de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional o un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Asimismo, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

[00301] Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones del compuesto activo en soluciones acuosas estériles, por ejemplo,

soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar tamponadas adecuadamente, si se desea.

[00302] La invención también proporciona kits. Los kits incluyen un compuesto o compuestos de la presente invención tal como se describe en la presente, en un paquete adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones para uso, análisis de los estudios clínicos, listado de efectos secundarios y similares. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencias de bibliografía científica, materiales adjuntos del paquete, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de éstos y similares, que indiquen o establezcan las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describan la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones con otros fármacos u otra información útil para el proveedor de atención médica. La información puede estar fundamentada en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que comprenden modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos en seres humanos. El kit puede contener además otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan como composiciones separadas en envases separados dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan como una composición única en un envase dentro del kit. Los envases adecuados y los artículos adicionales para uso (por ejemplo, taza medidora para preparaciones líquidas, envoltorio de

plástico para minimizar la exposición al aire y similares) son conocidos en la técnica y se pueden incluir en el kit. Los kits descritos en la presente se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar a proveedores de salud, incluidos médicos, enfermeras, farmacéuticos, oficiales del vademécum y similares. En algunas realizaciones, los kits también se pueden comercializar directamente al consumidor.

[00303] La invención proporciona además métodos para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar enfermedades, incluyendo, a modo no taxativo, enfermedades asociadas con el funcionamiento defectuoso de uno o más tipos de PI3 quinasas (particularmente PI3 quinasa α), y/o mTOR. Una descripción detallada de las enfermedades y trastornos mediados por la actividad de P110δ quinasa se encuentra en Sadu et al., WO 01/81346, que se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia.

[00304] La invención también se relaciona con un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho método se relaciona con el tratamiento de cáncer, tal como leucemia, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, cáncer de piel, cáncer de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cáncer de cavidad oral y orofaríngeo, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer

pancreático, cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de cuello, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer testicular, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cáncer del SNC, cáncer del SNP, cáncer relacionado con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer de origen viral. En algunas realizaciones, el cáncer es glioma de cerebro, glioblastoma, leucemia, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, sarcoma, osteosarcoma, o un tumor de células gigantes del hueso o tiroide. En otras realizaciones, un compuesto de la invención se usa para tratar leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica de células T aguda, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, mieloma múltiple, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia promielocítica o eritroleucemia. En otras realizaciones adicionales, la invención proporciona compuestos para el tratamiento de linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfoblástica de células T, linfoma de Burkitt o linfoma folicular. En otras realizaciones, la invención se relaciona con el tratamiento de un cáncer que es neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer

urotelial, cáncer de vulva, cáncer endometrial, mesotelioma, cáncer de la glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal y tumores del estroma gastrointestinal.

[00305] En algunas realizaciones, dicho método se relaciona con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

[00306] Los métodos de tratamiento proporcionados en la presente comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio, que incluye enfermedades autoinmunes, en un mamífero. El método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, a modo no taxativo, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome opsoclono-mioclono

(OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también denominada "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de resorción ósea, trombosis, inflamación pulmonar, infección o inflamación cerebral, meningitis y encefalitis.

[00307] En un aspecto, uno o más métodos de la presente invención pueden ser efectivos para mejorar los síntomas asociados con la artritis reumatoide, incluyendo, a modo no taxativo, la reducción en la hinchazón de las articulaciones, la reducción de los niveles de anticolágeno en suero, y/o la reducción en las patologías de las articulaciones, tales como resorción ósea, lesiones en los cartílagos, pannus y/o inflamación. En otro aspecto, los métodos de la presente invención son efectivos para reducir la inflamación de tobillo en al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, o aproximadamente 75% a 90%. En otro aspecto, los métodos de la presente invención son efectivos para reducir la inflamación de rodilla en al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, o aproximadamente 75% a 90% o más. En un aspecto adicional, los métodos de la presente invención

220

son efectivos para reducir los niveles de anticolágeno tipo II en suero en al menos aproximadamente 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86%, 87%, o aproximadamente 90% o más. En otro aspecto, los métodos de la presente invención son efectivos para reducir los puntajes histopatológicos de tobillo en al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% o más. En otro aspecto, los métodos de la presente invención son efectivos para reducir los puntajes histopatológicos de rodilla en al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% o más.

[00308] En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias, incluyendo, a modo no taxativo, enfermedades que afectan los lóbulos del pulmón, cavidad pleural, vías bronquiales, tráquea, tracto respiratorio superior o los nervios y músculos de la respiración. Por ejemplo, se proporcionan métodos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un denominación general para un grupo de enfermedades del tracto respiratorio que se caracterizan por la obstrucción o limitación del flujo de aire. Las enfermedades incluidas en esta denominación general son: bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

[00309] En otra realización, los compuestos descritos en la presente se usan para el tratamiento del asma. Asimismo, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en

la presente se pueden usar para el tratamiento de endotoxemia y sepsis. En una realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente se usan para el tratamiento de artritis reumatoide (AR). En otra realización adicional, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente se usan para el tratamiento de dermatitis atópica o de contacto. La dermatitis de contacto incluye dermatitis irritante, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria de contacto, dermatitis sistémica tipo de contacto y similares. La dermatitis irritante se puede producir cuando se usa un exceso de una sustancia en la piel o cuando la piel es sensible a determinada sustancia. La dermatitis atópica, denominada a veces eczema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad de la piel atópica.

[00310] En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente se usan para el tratamiento de enfermedades cardíacas que incluyen aterosclerosis, hipertrofia coronaria, disfunción de miocitos cardíacos, hipertensión arterial y vasoconstricción. La invención también se relaciona con un método para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en

angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, tal como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

[00311] Los pacientes que se pueden tratar con compuestos de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención, incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama, tal como carcinoma ductal en el tejido de conductos en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores ováricos epiteliales, tales como un adenocarcinoma en el ovario o un adenocarcinoma que migró del ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello de útero, tal como un adenocarcinoma en el epitelio del cuello del útero, incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que migró a los huesos; cáncer de páncreas, tal como carcinoma epitelioide en el tejido de conducto del páncreas y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como

carcinoma de células de transición en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células de transición), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM), y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer de huesos; cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas de células grandes no diferenciados, y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de piel, tal como carcinoma de célula basal, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que se transforma a veces en carcinoma de células escamosa; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer primario de hígado (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides, tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionad con SIDA, tal como linfoma de células B grandes difuso, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), y carcinoma hepatocelular;

224

leucemia/linfoma por virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) y de células T del adulto; y virus papiloma humano (HPV) y cáncer de cuello de útero; cánceres del sistema nervioso central (SNC), tal como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP), tal como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma maligno fibroso, histiocitoma maligno fibroso, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor maligno Müllerian mixto; cáncer de la cavidad oral y orofaríngea, tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago, tal como linfomas, tumores estromales gástricos y tumores carcinoides; cáncer testicular, tal como tumores de células germinales (GCT), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores estromales de las gónadas, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo, tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, tumores carcinoides o linfomas carcinoides no Hodgkin; cáncer rectal; y cáncer de colon.

[00312] La invención también se relaciona con un método para tratar la diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00313] Asimismo, los compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar el acné.

[00314] Además, los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para el tratamiento de la arteriosclerosis, incluida la aterosclerosis. La arteriosclerosis es un término general para describir cualquier endurecimiento de las arterias medianas o grandes. La aterosclerosis es el endurecimiento de una arteria específicamente debido a una placa ateromatosa.

[00315] Asimismo, los compuestos descritos en la presente se pueden usar para el tratamiento de la glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmune primaria o secundaria caracterizada por la inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática, o manifestarse con hematuria y/o proteinuria. Hay numerosos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infeccionas (patógenos bacterianos, virales o parasitarios), autoinmunes o paraneoplásicas.

[00316] Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente se pueden usar para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, miastenia grave, síndrome opsoclono-mioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, osteoartritis, uveoretinitis, pénfigo,

poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo y vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

[00317] La invención también se relaciona con un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen, a modo

no taxativo, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular, enfermedad obstructiva de la carótida o trastornos isquémicos.

[00318] En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para interrumpir la función de un leucocito o interrumpir la función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad de un compuesto de la invención que tenga la finalidad de interrumpir la función.

[00319] En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar enfermedades oftálmicas, al administrar uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención en el ojo de un sujeto.

[00320] También se proporcionan métodos para administrar los compuestos de la presente invención a través de gotas oculares, inyección intraocular, inyección intravítrea, tópicamente, o mediante el uso de un dispositivo de elución del fármaco, microcápsula, implante o dispositivo microfluídico. En algunos casos, los compuestos de la presente invención se administran con un vehículo o excipiente que aumenta la penetración intraocular del compuesto, tal como una emulsión de agua y aceite con partículas coloidales que tienen un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial.

[00321] En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico, tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de aceite de ricino polioxietilenado, un éster de sorbitán o un estearato de

polioxilo. En algunos casos, el agente catiónico es una alquilamina, una amina de alquilo terciario, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un alcohol amino, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es una sal de biguanidina, tal como clorhexidina, biguanidina de poliaminopropilo, fenoformina, alquilbiguanidina o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralilo metenamina, haluro de rniristilalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los anteriores. En algunos casos, el agente catiónico es cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetenio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los anteriores. En algunos casos, la fase oleosa es un aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena mediana (MCT), aceite de coco; aceites hidrogenados que comprenden aceite hidrogenado de semilla de algodón, aceite hidrogenado de palma, aceite hidrogenado de ricino o aceite hidrogenado de soja; derivados de aceite hidrogenado de ricino

polioxietilenado que comprenden aceite hidrogenado de ricino polioxilo-40, aceite hidrogenado de ricino polioxilo-60 o aceite hidrogenado de ricino polioxilo-100.

[00322] La invención también proporciona métodos para modular la actividad de la PI3K y/o mTOR quinasa al poner en contacto la quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. La modulación puede ser inhibir o activar la actividad de la quinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la quinasa al poner en contacto la quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en una solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la quinasa al ponerse en contacto con una célula, tejido u órgano que expresa la quinasa de interés. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la quinasa en un sujeto, incluyendo, a modo no taxativo, roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) al administrarle al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición supera el 50%, 60%, 70%, 80% o 90%.

[00323] En algunas realizaciones, la quinasa se selecciona del grupo que consiste en PI3 quinasa incluyendo las diferentes isoformas tales como PI3 quinasa α, PI3 quinasa β, PI3 quinasa γ, PI3 quinasa δ; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, receptor de efrina B4 (EphB4); tirosina quinasa del receptor TEK (TIE2); tirosina quinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3); receptor del factor de crecimiento derivado de las

230

plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; receptor de insulina (IR) e IGFR.

[00324] La presente invención también proporciona métodos para terapias de combinación en las cuales un agente conocido por modular otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso series superpuestas de enzimas objetivo, se usan en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, dicha terapia incluye, a modo no taxativo, la combinación del compuesto de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento de radiación, para proporcionar un efecto terapéutico aditivo o sinergístico.

[00325] Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en combinación con los fármacos comúnmente recetados, incluyendo, a modo no taxativo, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex® y Rebif®. Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en combinación con los fármacos comúnmente recetados, incluyendo, a modo no taxativo, Xolair®, Advair®, Singulair® y Spiriva®.

[00326] Los compuestos de la invención se pueden formular o administrar en conjunción con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de trastornos inflamatorios, tales como encefalomielitis, asma y otras enfermedades

descritas en la presente. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmune. El fármaco más comúnmente recetado de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o hidroxicloroquina (Plaquenil) también pueden ser muy útiles en algunas personas con lupus. Se recetan con más frecuencia para los síntomas de lupus en la piel y las articulaciones. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmune. Se usan otros agentes, por ejemplo, metotrexato y ciclosporina, para controlar los síntomas del lupus. Se emplean anticoagulantes para evitar que la sangre se coagule rápidamente. Pueden variar desde aspirina a una muy baja dosis, que evitar que las plaquetas se adhieran, hasta heparina o coumadina.

[00327] En otro aspecto, esta invención también se relaciona con métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente anticancerígeno (por ejemplo, un agente quimioterapéutico). Actualmente se conocen numerosos agentes quimioterapéuticos en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención.

[00328] En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos y antiandrógenos. Los agentes no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no péptidas, tales como Gleevec (Imatinib Mesylate), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa (gefitinib), y adriamicina, así como una variedad de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN™); alquil sulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosfaoramida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; oxazafosforinas; nitrosoureas; triacenos; antibióticos

tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas incluyendo aclacinomisinas, actinomicina, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexata, pteropterina, trimetrexata; análogos de purina, tales como fludarabine, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostana, testolactona; antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinán; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida;

procarbazina; PSK.R™; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazonico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretán; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; gemcitabina y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores, farmacéuticamente aceptables. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; platino o análogos y complejos de platino, tales como cisplatina y carboplatina; antimicrotúbulos, tales como diterpenoides, incluyendo paclitaxel y docetaxel, o alcaloides de la vinca, incluyendo vinblastina, vincristina, vinflunina, vindesina y vinorelbina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; inhibidores de la topoisomerasa I y II

incluyendo camptotecinas (por ejemplo, camptotecina-11), topotecán, irinotecán y epipodofilotoxinas; inhibidores de la topoisomerasa RFS 2000; epotilona A o B; difluorometilornitina (DMFO); inhibidores de histona deacetilasa; compuestos que inducen los proceso de diferenciación celular; agonistas de gonadorelina; inhibidores de metionina aminopeptidasa; compuestos cuyo objetivo es la actividad de una quinasa lipídica o proteína quinasa o que la disminuyen; compuestos cuyo objetivo es la actividad de una fosfatasa lipídica o proteína fosfatasa, o que la disminuyen o inhiben; antiandrógenos; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos cuyo objetivo es la actividad de Flt-3, o que la disminuyen o inhiben; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína de huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array PioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 o PD0325901 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de reductasa

ribonucleótida, inhibidores de S-adenosilmetionina decarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Cuando se desea, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en combinación con los fármacos anticancerígenos comúnmente recetados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere® y Velcade®. A continuación se proporciona más información sobre los compuestos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención.

[00329] Los inhibidores de proteasoma incluyen compuestos cuyo objetivo es la actividad de la proteasoma, o que la disminuyen o inhiben. Los compuestos cuyo objetivo es la actividad de la proteasoma, o que la disminuyen o inhiben, incluyen, por ejemplo Bortezomid (Velcade™) y MLN 341 Los inhibidores de metaloproteinasa de la matriz (inhibidores "MMP") incluyen, a modo no taxativo, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996. Los compuestos usados en el tratamiento de malignidades hematológicas incluyen, a modo no taxativo, inhibidores de la tirosina quinasa similares a FMS, por ejemplo, compuestos cuyo objetivo es la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares FMS (Flt-3R), o que la disminuyen o inhiben; interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores

de ALK, por ejemplo, compuestos cuyo objetivo es la actividad de la quinasa de linfoma anaplásico, o que la disminuyen o inhiben. Los compuestos cuyo objetivo es la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R), o que la disminuyen o inhiben, son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores quinasa Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[00330] Los inhibidores de Hsp90 incluyen compuestos tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína de huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array PioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de reductasa ribonucleótida, inhibidores de S-adenosilmetionina decarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos.

[00331] Los inhibidores de histona deacetilasa (o "inhibidores de HDAC") incluyen compuestos que inhiben histona deacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Estos incluyen compuestos descritos en WO 02/22577, en particular N-hidroxi-3-[4-[[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-

2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Asimismo, incluye particularmente el ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA).

[00332] Los bifosfonatos para usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, a modo no taxativo, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

[00333] Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con compuestos cuyo objetivo es la actividad de una quinasa lipídica o proteína quinasa o que la disminuyen, la actividad de una fosfatasa lipídica o proteína fosfatasa, u otros compuestos antiangiogénicos. Dichos compuestos incluyen, a modo no taxativo, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o inhibidores de treonina quinasa o inhibidores de quinasa lipídica, por ejemplo: compuestos cuyo objetivo es la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), o que la disminuyen o inhiben, tales como compuestos cuyo objetivo es la actividad de PDGFR, o que la disminuyen o inhiben, en especial, compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; compuestos cuyo objetivo es la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), o que la disminuyen o inhiben; compuestos cuyo objetivo es la actividad de los receptores I del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR), o que la

disminuyen o inhiben, tales como compuestos cuyo objetivo es la actividad de IGF-IR, o que la disminuyen o inhiben, en especial los compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor IGF-I, tales como los compuestos descritos en WO 02/092599 o tales como OSI906, o anticuerpos cuyo objetivo es el dominio extracelular del receptor IGF-I, tales como CP-751871 , R1507, AVE1642, IMC-A12, AMG479, MK-0646, SCH717454 o sus factores de crecimiento; compuestos cuyo objetivo es la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor Trk, o que la disminuyen o inhiben, o inhibidores de efrina B4; compuestos cuyo objetivo es la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor AxI, o que la disminuyen o inhiben; compuestos cuyo objetivo es la actividad de la tirosina quinasa del receptor Ret, o que la disminuyen o inhiben; compuestos cuyo objetivo es la actividad de la tirosina quinasa del receptor Kit/SCAR, o que la disminuyen o inhiben, por ejemplo, imatiniba; compuestos cuyo objetivo es la actividad de las tirosina quinasas del receptor C-kit (parte de la familia PDGFR), o que la disminuyen o inhiben, tales como compuestos cuyo objetivo es la actividad de la familia de la tirosina quinasa del receptor c-Kit, o que la disminuyen o inhiben, en especial, compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatiniba; compuestos cuyo objetivo es la actividad de los miembros de la familia c-Abl, o que la disminuyen o inhiben, sus productos de fusión de genes (por ejemplo, quinasa BCR-AbI) y mutantes, tales como compuestos cuyo objetivo es la actividad de los miembros de la familia c-Abl, o que la disminuyen o

inhiben, y sus productos de fusión de genes, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatiniba o nilotiniba (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatiniba (BMS-354825); compuestos cuyo objetivo es la actividad de los miembros de la familia de proteína quinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), que disminuyen o inhiben dicha actividad, y son especialmente los derivados de estaurosporina descritos en US 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; llmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como los descritos en WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); compuestos cuyo objetivo es la actividad de los inhibidores de proteína tirosina quinasa, o que la disminuyen o inhiben, tales como compuestos cuyo objetivo es la actividad de los inhibidores de proteína tirosina quinasa, o que la disminuyen o inhiben, e incluyen mesilato de imatiniba (GLEEVEC) o tirfostina. La tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular (Mr < 1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial, un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenemalonitrila o la clase de compuestos S-arilbencenomalonirila o bisubstrato quinolina, más especialmente, cualquier compuesto seleccionado del grupo

que consiste en tirfostina A23/RG-50810; AG 99; tirfostina AG 213; tirfostina AG 1748; tirfostina AG 490; tirfostina B44; enantiómero de tirfostina B44 (+); tirfostina AG 555; AG 494; tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster adamantilo del ácido 4-{[(2,5- dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina).

[00334] Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con compuestos cuyo objetivo es la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de las tirosina quinasas del receptor (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros), o que la disminuyen o inhiben, y sus mutantes, tales como los compuestos cuyo objetivo es la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico, o que la disminuyen o inhiben, en especial, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de tirosina quinasa del receptor EGF, por ejemplo, receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a ligandos EGF o relacionados con EGF, y en particular son aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales generalmente y específicamente descritos en WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 39, o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto denominado CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-

774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que se describen en WO 03/013541; y compuestos cuyo objetivo es la actividad del receptor c-Met, o que la disminuyen o inhiben, tales como compuestos cuyo objetivo es la actividad del receptor c-Met, o que la disminuyen o inhiben, en especial los compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met receptor, o anticuerpos cuyo objetivo es el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF. Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionada con la inhibición de la proteína quinasa o quinasa lipídica, por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP-470

[00335] Los inhibidores de la angiogénesis de la quinasa no relacionados con el receptor también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. La angiogénesis en general está vinculada a la señalización de erbB21EGFR dado que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente una expresión de VEGF. En consecuencia, los inhibidores de tirosina quinasa no relacionadas con el receptor se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa del receptor), pero se unen al ligando; los inhibidores de molécula pequeña de integrina (alfav beta3) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden ser útiles en combinación con los compuestos descritos. (Véase

Bruns C J et al (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber A B, Winkler M E y Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

[00336] Los compuestos cuyo objetivo es la actividad de una fosfatasa lipídica o proteína fosfatasa, la disminuyen o inhiben, incluyen, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido okadaico o un derivado del mismo. Los compuestos que incluyen proceso de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, tocoferol α-, γ- o δ-, o tocotrienol α-, γ- o δ-. Los inhibidores de ciclooxigenasa incluyen, a modo no taxativo, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 5-alquil sustituido 2-arilaminofenilacético y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético y lumiracoxib.

[00337] Los inhibidores de heparanasa incluyen compuestos cuyo objetivo es la degradación del sulfato de heparina, lo disminuyen o inhiben, incluyendo, a modo no taxativo, PI-88. Los modificadores de la respuesta biológica incluyen linfoquinas e interferones, por ejemplo, inteferón γ. Los inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras incluyen H-Ras, K-Ras, N-Ras y otros compuestos cuyo objetivo es la actividad oncogénica de Ras, o la disminuyen o inhiben. Los inhibidores de la farnesiltransferasa incluyen, a modo no taxativo, L-744832, DK8G557 y R115777 (Zarnestra).

[00338] Los inhibidores de telomerasa incluyen compuestos

cuyo objetivo es la actividad de la telomerasa, o que la disminuyen o inhiben. Los compuestos cuyo objetivo es la actividad de la telomerasa, o que la disminuyen o inhiben, son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina. Los inhibidores de metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, compuestos cuyo objetivo es la actividad de la metionina aminopeptidasa, o la disminuyen o inhiben. Los compuestos cuyo objetivo es la actividad de la metionina aminopeptidasa, o la disminuyen o inhiben, son por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

[00339] Los anticuerpos antiproliferativos incluyen, a modo no taxativo, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada.

[00340] Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con las terapias estándar de leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de la AML. En particular, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido,

mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

[00341] Los compuestos antileucémicos para usar en combinación con compuestos de la invención incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de doxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos cuyo objetivo es la actividad de los inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), o la disminuyen o inhiben, tal como butirato de sodio y ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona deacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A y compuestos descritos en US 6.552.065, en particular, Λ/-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y Λ/-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1/-/-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal de lactato.

[00342] Los antagonistas del receptor de somatostatina incluyen compuestos cuyo objetivo es el receptor de somatostatina, lo tratan o inhiben, tal como octreotida y SOM230 (pasireotida). Los abordajes para el daño de células tumorales incluyen abordajes tales como radiación ionizante, por ejemplo, radiación ionizante que ocurre como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La

radiación ionizante se proporciona, a modo no taxativo, en la terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993). Los aglutinantes EDG incluyen inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tal como FTY720.

[00343] Los inhibidores de reductasa ribonucleótida incluyen análogos de nucleósidos de purina o pirimidina, incluyendo, a modo no taxativo, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa ribonucleótida son, por ejemplo, hidroxiurea o derivados de 2-hidroxi-1 /-/-isoindol-1 ,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncológica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

[00344] Los inhibidores de S-adenosilmetionina decarboxilasa incluyen, a modo no taxativo, los compuestos descritos en US 5.461.076.

[00345] También se incluyen en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF descritos en WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; los descritos por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al.,

Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti VEGF o anticuerpos antirreceptor VEGF, por ejemplo, rhuMAb y RHUFab, aptámero VEGF, por ejemplo, macugén; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo VEGFR-2 IgGI, angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

[00346] Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para usar en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, como las mencionadas a continuación, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosis requerida o los posibles efectos secundarios de dichos fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fija o se puede administrar en forma separada, anteriormente, simultáneamente o posteriormente a la otra sustancia farmacológica. En consecuencia, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención,

tal como se describe, con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusígena, estando dicho compuesto de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una diferente. Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de ticasona, furoato de mometasona o ciclesonida, o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, agonistas del receptor glucocorticoide no esteroide, como los descritos en WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y los descritos en US 5451700; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-1 1294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los descritos en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO

04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431 , WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A2a, tales como los descritos en EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618, WO 04/046083; antagonistas de A2b, tales como los descritos en WO 02/42298; y agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre, como sal o solvato) de la fórmula I de WO 0075114, documento que se incorpora a la presente a modo de referencia, preferiblemente compuestos de los ejemplos de dicho documento, así como compuestos (en forma libre, como sal o solvato) de la fórmula I de WO 04/16601, y compuestos de WO 04/033412. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también los descritos en WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO

02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422.

[00347] Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizola, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadinas, así como las descritas en WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

[00348] Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son las combinaciones con antagonistas de receptores de quimioquina, por ejemplo, CCR-1 , CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular, antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351 125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tal como TAK-770, y antagonistas de CCR-5 descritos en US 6166037 (en particular, reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (en particular, reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular, reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

[00349] Los agente antimicrotúbulos o antimicóticos incluyen agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o la mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, a modo no taxativo, diterpenoides y alcaloides de la vinca. Los diterpenoides, que derivan de fuentes naturales, son agentes

anticancerígenos específicos de fase que operan en las fases G_2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, al unirse con esta proteína. Aparentemente, se inhibe el desensamblaje de la proteína, la mitosis se interrumpe y la célula muere. Los ejemplos de dipertenoides incluyen, a mono no taxativo, paclitaxel y su análogo docetaxel. El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7beta,10beta,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpeno natural asilado del árbol del tejo del Pacífico, Taxus brevifolia, y está disponible comercialmente como una solución inyectable, TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de terpenos. Un mecanismo para su actividad se relaciona con la capacidad del paclitaxel de unirse a la tubulina, inhibiendo así el crecimiento de células cancerosas. El paclitaxel ha sido aprobado para el uso clínico en el tratamiento de cáncer ovárico refractario en los Estados Unidos y para el tratamiento de cáncer de mama. Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasmas en la piel y carcinomas de cerebro y cuello. El compuesto también demuestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística, cáncer pulmonar y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel provoca supresión de la medula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R. J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosis sobre el umbral de concentración (50 nM) (Kearns, C. M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995). El docetaxel,

(2R,3S)--N-carboxi-3-fenilisoserina, éster de N-terc-butilo, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-1-1-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible comercialmente como una solución inyectable, TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-deacetul-bacatina III, extraído de la aguja del árbol de tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

[00350] Los alcaloides de la vinca incluyen agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular al unirse específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizarse en los microtúbulos. Se cree que la mitosis se interrumpe en la metafase y las células mueren. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, a modo no taxativo, vinblastina, vincristina y vinorelbina. La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® como una solución inyectable. Si bien tiene una posible indicación como terapia secundaria de diversos tumores sólidos, se indica principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario de limitación de la dosis de la vinblastina. La vincristina, sulfato de vincaleucoblastina 22-oxo, está disponible en el mercado como ONCOVIN® como

una solución inyectable. La vincristina se indica para el tratamiento de leucemias agudas y también se ha empleado en regímenes de tratamiento de linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en menor medida, ocurren efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal. La vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-deoxi-C'-norvincaleucoblastina [R--(R*,R*)-2,3-dihidroxibutandioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tal como cisplatina, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario hormonal. La mielosupresión es el efecto secundario más común de limitación de la dosis de la vinorelbina.

[00351] Los complejos de coordinación de complejo incluyen agentes anticancerígenos específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino ingresan a las células tumorales, se someten a acuación y forman enlaces cruzados intra e interhebra con el ADN provocando diversos efectos biológicos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, a modo no taxativo, cisplatina y carboplatina. La cisplatina, cis-diaminadicloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL® como una solución inyectable. La cisplatina se indica principalmente en el tratamiento de cáncer

testicular metastático y cáncer de ovario y de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios de limitación de la dosis de la cisplatina son la neurotoxicidad, que se puede controlar mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad. La carboplatina, platino, diamina [1,1-ciclobutan-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN®, como una solución inyectable. La carboplatina se indica principalmente como tratamiento de primera y segunda línea para el carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis de la carboplatina.

[00352] Los agentes alquilantes incluyen agentes anticancerígenos no específicos de fase y electrófilos potentes. Generalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, al ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación interrumpe la función del ácido nucleico conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, a modo no taxativo, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucil; sulfonatos de alquilo, tal como busulfán; nitrosoureas, tal como carmustina; y triacenos, tal como dacarbazina. La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de

linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, nauseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios de la limitación de la dosis más comunes de la ciclofosfamida. El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán se indica para el tratamiento paliativo de múltiples mielomas y carcinoma epitelial no extirpable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más común de limitación de la dosis del melfalán. El clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenbutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucil se indica para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos, tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más común de limitación de la dosis del clorambucil. El busulfán, 1,4-butandiol dimetansulfonato, está disponible comercialmente como comprimidos MYLERAN®. El busulfán se indica para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más común de limitación de la dosis del busulfán. La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina se indica para el tratamiento paliativo como un agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin

y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario más común de limitación de la dosis de la carmustina. La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triacen)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina se indica para el tratamiento de melanoma maligno metastático y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las nauseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios de la limitación de la dosis más comunes de la dacarbazina.

[00353] Los antibióticos antineoplásicos incluyen agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Generalmente, dicha acción resulta en complejos de ADN estables o rotura de hebra, lo que interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, a modo no taxativo, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociclinas, tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas. La dactinomicina, también denominada actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina se indica para el tratamiento de tumor de Wilm y rabdomiosarcoma. Las nauseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de la dactinomicina. La daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lio-hexopianosi)oxi-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está

disponible comercialmente en forma de inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina se indica para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi avanzado asociado con VIH. La mielosupresión es el efecto secundario más común de limitación de la dosis de la daunorubicina. La doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoloil,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible comercialmente en forma de inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina se indica principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario más común de limitación de la dosis de la doxorubicina. La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de Streptomyces verticillus, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina se indica como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios de limitación de la dosis más comunes de la bleomicina.

[00354] Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, a modo no taxativo, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las

epipodofilotoxinas generalmente afectan las células en las fases S y G_2 del ciclo celular al formar complejos ternarios con topoisomerasa II y ADN provocando roturas en la hebra de ADN. Las roturas de hebra se acumulan y las células mueren. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, a modo no taxativo, etopósido y tenipósido. El etopósido, 4'-dimetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se denomina comúnmente VP-16. El etopósido se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y cáncer pulmonar de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de la leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia. El tenipósido, 4'-dimetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y se denomina comúnmente VM-26. El tenipósido se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario más común de limitación de la dosis del tenipósido. El tenipósido puede inducir leucopenia y trombocitopenia. Otros inhibidores de topoisomerasa II incluyen epirubicina, idarubicina, nemorubicina, mitoxantrona y losoxantrona.

[00355] Los agentes neoplásicos antimetabolitos incluyen agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular al inhibir la

síntesis de ADN o inhibir la síntesis de la base purina o pirimidina, limitando así la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no se produce y las células mueren. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, a modo no taxativo, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina. 5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinediona está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluoroacilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora al ARN y ADN. El resultado generalmente es la muerte celular. 5-fluoroacilo se indica como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios de la limitación de la dosis de 5-fluoroacilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro deoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina. La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se denomina comúnmente Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la elongación de la cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodeoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia,

trombocitopenia y mucositis. La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina exhibe especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo no especificado hasta el momento. La mercaptopurina se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo útil de la mercaptopurina es la azatioprina. La tioguanina, 2-dihidro-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina exhibe especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo no especificado hasta el momento. La tioguanina se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario de limitación de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden limitar la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina. La gemcitabina, monoclorhidrato de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (β-isómero) está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S y al bloquear la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina se

indica en combinación con cisplatina en el tratamiento de cáncer pulmonar localmente avanzado de células no pequeñas y sola en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario de limitación de la dosis más común de la administración de gemcitabina. El metotrexato, ácido N-[4-[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato de sodio. El metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase S al inhibir la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición del ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato se indica como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no de Hodgkin y carcinomas de mama, cerebro, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

[00356] Los inhibidores de topoisomerasa I incluyen camptotecinas tales como camptotecina y derivados de camptotecina. Se cree que la actividad citotóxica de la camptotecina está relacionada con la actividad inhibitoria de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, a modo no taxativo, irinotecán y topotecán. El clorhidrato de irinotecán, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carboniloxi]-1H-

pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad ocurre como resultado de roturas irreparables doble de hebra causadas por la interacción de topoisomerasa I:ADN:irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán se indica para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios de limitación de la dosis del clorhidrato de irinotecán son la mielosupresión, incluyendo neutropenia y efectos gastrointestinales, incluyendo diarrea. El clorhidrato de topotecán, monoclorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]-indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I-ADN y evita la religación de roturas individuales de hebra causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán se indica como tratamiento de segunda línea del carcinoma metastático del ovario y cáncer pulmonar de células pequeñas. El efecto secundario de limitación de la dosis del clorhidrato de topotecán es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

[00357] Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que hay una relación entre las hormonas y el desarrollo y/o falta de

desarrollo del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, a modo no taxativo, adrenocorticosteroides, tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa, tales como aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrazol, formestano, atamestano y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestrinas, tales como acetato de megestrol útil en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5-α-reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos, tales como fulvestrant, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores del receptor de estrógeno selectivo (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos No. 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/u hormona estimuladora de folículos (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas

y antagonistas de LR, tales como abarelix, goserelina, acetato de goserelina y luprolida. Los bloqueadores de dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión del dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluyendo la subunidad PI3-K p85, las quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos para fármacos anticancerígenos se describen en Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32. Los inhibidores de serina/treonina quinasas incluyen bloqueadores de la cascada de las quinasas MAP, que incluyen bloqueadores de quinasas Raf (rafk), quinasas reguladas por mitógenos o señales extracelulares (MEK), y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK); y bloqueadores de los miembros de la familia de proteína quinasa C, incluyendo bloqueadores de PKC (alfa, beta, gamma,, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de quinasas IkB (IKKa, IKKb), familia de quinasas PKB y miembros de la familia de quinasas akt, y quinasas del receptor TGF beta. Dichas serina/treonina quinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P. A., y Harris, A. L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patente de los Estados Unidos No. 6.268.391; y

Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

[00358] También son de interés para usar con los compuestos de la invención los inhibidores de señalización de mio-inositol, tales como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mio-inositol. Dichos inhibidores de señalización se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, Londres.

[00359] Otro grupo de inhibidores son los inhibidores de la vía de transducción de señales, tales como los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de Ras en células que contienen mutante Ras de tipo salvaje, actuando así como agentes antiproliferativos. La inhibición del oncogén Ras se describe en Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102; y BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30.

[00360] Esta invención se relaciona además con un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas en combinación con otros abordajes de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica o implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas o usados como

radiosensibilizadores.

[00361] Un abordaje puede ser, por ejemplo, radioterapia para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en la técnica y estas se pueden usar en combinación con la terapia descrita en la presente. La administración del compuesto de la invención en esta terapia combinada se puede determinar según se describe en la presente.

[00362] La radioterapia se puede administrar a través de uno de diversos métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, a modo no taxativo, terapia de haz externo, terapia de radiación interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiación sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporaria. El término "braquiterapia" tal como se usa en la presente, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo confinado dentro de un espacio, que se inserta en el cuerpo en el tumor o cerca de éste, u otro sitio del tejido con la enfermedad proliferativa. Se pretende que el término incluya, a modo no taxativo, exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para usar como acondicionador de células de las presente invención incluyen fuentes sólidas y líquidas. A modo ilustrativo, no taxativo, la fuente de radiación puede ser un radionucleido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como

fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido preparado a partir de cualquier solución de radionucleidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Asimismo, se pueden incorporar radionucleidos en microesferas de gel o radioactivas.

[00363] Sin limitarse a ninguna teoría, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales se vuelvan más sensibles al tratamiento con radiación con la finalidad de interrumpir y/o inhibir el crecimiento de dichas células. En consecuencia, la invención se relaciona también con un método para sensibilizar las células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo la cantidad efectiva para sensibilizar las células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los métodos para detectar las cantidades efectivas de dichos compuestos descritos en la presente.

[00364] La terapia fotodinámica incluye la terapia que usa determinados químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los

ejemplos de terapias fotodinámicas incluyen el tratamiento con compuestos, tales como, por ejemplo VISUDYNE y porfímero sódico. Los esteroides angiostáticos incluyen compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortavo, triamcinolona, hidrocortisona, 11-α-epihidrocotisol, cortexolona, 17α-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

[00365] Los implantes que contienen corticosteroides incluyen compuestos tales como, por ejemplo, fluocinolona y dexametasona. Otros compuesto quimioterapéuticos incluyen, a modo no taxativo, alcaloides de plantas, compuestos hormonales y antagonistas, modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones, oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNsi; o compuestos varios o compuestos con mecanismos de acción diferentes o desconocidos.

[00366] Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.

[00367] Se pueden usar agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), en conjunción con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Ejemplos de

inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea No. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea No. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Solicitud de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT No. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea No. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaña No. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de los Estados Unidos 5.863.949 (emitida el 26 de enero de 1999), Patente de los Estados Unidos 5.861.510 (emitida el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales se

incorporan en su totalidad a la presente a modo de referencia. En algunas realizaciones, los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 tienen una actividad inhibidora pequeña o carecen de actividad inhibidora para inhibir MMP-1, o inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

[00368] La invención también se relaciona con un método y una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos usados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

[00369] Agentes ejemplares para el uso en enfermedades cardiovasculares son los agentes antitrombóticos, por ejemplo, porstaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular de plasminógeno (TPA) y complejo activador plasminógeno / estreptoquinasa anisoilada (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidogrel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueadores del canal de calcio, agentes

antiproliferativos, por ejemplo, colquicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleuquina, factor de crecimiento de transformación beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra los factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono, la función, la arteriosclerosis de los vasos, y la respuesta de curación de lesiones de vasos u órganos posterior a una intervención. También se pueden incluir antibióticos en combinaciones o recubrimientos comprendidos en la invención. Asimismo, se puede usar un recubrimiento para efectuar una administración terapéutica específicamente dentro de la pared del vaso. Al incorporar el agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará al hincharse el polímero.

[00370] Los compuestos descritos en la presente se pueden formular o administrar en conjunción con barreras tisulares líquidas o sólidas, también denominadas lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, a modo no taxativo, polisacáridos, poliglicanos, Seprafilm, Interceed y ácido hialurónico.

[00371] Los medicamentos que se pueden administrar en conjunción con los compuestos descritos en la presente incluyen cualquier fármaco adecuado administrado correctamente por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones antianginosas, por ejemplo,

diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromil; antiinfectivos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicinas, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetonida de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será evidente para un experto en la técnica que, cuando corresponda, los medicamentos se podrán usar en forma de sales (por ejemplo, sales de amina o metales alcalino o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento.

[00372] Otros agentes terapéuticos ejemplares útiles para una terapia de combinación incluyen, a modo no taxativo, los agentes descritos anteriormente, terapia de radiación,

antagonistas hormonales, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglicémicos orales y la farmacología del páncreas endócrino, agentes que afectan la calcificación y recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas, tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasa, vitaminas A, K, y E, factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes anticolinesterásicos; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autonómicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos y agonistas y antagonistas del receptor adrenérgico; y agonistas y antagonistas del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

[00373] Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación, tales como histamina y antagonistas de histaminas, bradiquinina y antagonistas de bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos de la membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de

la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citoquinas que median las interacciones involucradas en las respuestas inmunes humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β-adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores del canal de sodio, agonistas del receptor opioide, bloqueadores del canal de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrieno.

[00374] Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en la presente incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan la conservación renal de agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de isquemia del miocardio, agentes antihipertensivos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas del receptor β-adrenérgicos, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia, y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

[00375] Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de reflujo gastroesofágico, agentes proquinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome del intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para la constipación, agentes usados para la enfermedad inflamatoria del intestino, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática, agentes terapéuticos usados para tratar

infecciones protozoarias, fármacos usados para tratar malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, y/o leishmaniasis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas y agentes para infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas, y otros antibióticos de □-lactama, un agente que comprende un aminoglicósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de tuberculosis, enfermedad del complejo mycobacterium avium y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales que incluyen agentes no retrovirales y agentes antirretrovirales.

[00376] Ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con los compuestos de la invención incluyen, a modo no taxativo, anticuerpos antirreceptor de tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab), y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

[00377] Asimismo, los métodos de la presente contemplan agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, telórgenos e inmunoestimulantes. Además, agentes terapéuticos que actúan en la sangre y los órganos que intervienen en su producción, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, anticoagulantes, trombolíticos y fármacos antiplaquetarios.

[00378] Se pueden consultar otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la invención en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman and Gilman, décima edición, editado por Hardman, Limbird and Gilman, o "Physician's Desk Reference", los cuales se incorporan en su totalidad en la presente a modo de referencia.

[00379] Los compuestos descritos en la presente se pueden usar en combinación con los agentes descritos aquí u otros agentes adecuados, dependiendo de la condición que se trate. En consecuencia, en algunas realizaciones los compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes, tal como se describe anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar con el segundo agente simultánea o separadamente. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de ambos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir que un compuesto descrito en la presente y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formar juntos en la misma forma de dosificación y administrar simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar seguido de cualquiera de los

agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración separada, se puede administrar un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente con algunos minutos, horas o días de diferencia.

[00380] La administración de los compuestos de la presente invención se puede realizar por cualquier método que permita administrar los compuestos en el lugar de acción. Una cantidad efectiva de un compuesto de la invención se puede administrar en dosis únicas o múltiples por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen las mismas utilidades, incluyendo vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico colocado en una arteria.

[00381] La cantidad del compuesto administrado dependerá del mamífero que se está tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosis efectiva se encuentra en el rango de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una dosis única o dividida. Para un ser humano de 70 kg, la cantidad sería de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5

g/día. En algunas instancias, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado serían más que adecuados, mientras en que en otros casos se pueden emplear dosis superiores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, al dividir esas dosis superiores en varias dosis pequeñas para administrarse durante todo el día.

[00382] En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una única dosis. Por lo general, dicha administración se realizará mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, a fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, también se pueden usar otras vías, según corresponda. Asimismo, se puede usar una única dosis de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

[00383] En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en dosis múltiples. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces por día. La dosificación se puede efectuar aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez por semana o día por medio. En otra realización, se pueden administrar juntos un compuesto de la invención y otro agente aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En una realización adicional, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14 o 28 días, dos meses, seis meses

o un año. En algunos casos, se logra una dosificación continua y se mantiene durante el tiempo que sea necesario.

[00384] La administración de los agentes de la invención puede continuar durante el tiempo que sea necesario. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 días. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra crónicamente en forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

[00385] Cuando un compuesto de la invención se administra en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una vida media menor que la del compuesto de la invención, las formas de dosificación unitarias del agente y el compuesto de la invención se pueden ajustar en base a ello.

[00386] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se analizan para estimar las propiedades farmacocinéticas y el perfil de efectos secundarios previstos. Se conocen diversos ensayos en la técnica para esta finalidad. Por ejemplo, la disponibilidad oral se puede estimar durante las etapas tempranas del desarrollo del fármaco llevando a cabo un ensayo de permeabilidad de Caco-2. Asimismo, la farmacocinética oral en seres humanos se puede aproximar al extrapolar los resultados de ensayos en ratones, ratas o monos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una buena disponibilidad oral en múltiples especies de organismos.

[00387] Otros ensayos examinan el efecto de un fármaco candidato en la función hepática y el metabolismo. Las proteínas del citocromo P450 (CYP) son las principales enzimas que participan en la metabolización de fármacos administrados al organismo de un mamífero. Como tales, la interacción no deseada de un fármaco candidato puede ser una fuente significativa de interacciones adversas entre fármacos. Generalmente, se desea que un fármaco no interactúe con las isoenzimas CYP, tales como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención exhibe una CI50 mayor que 10 µM para CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. Adicionalmente, los ensayos de metabolización de microsomas hepáticos y hepatocitos usando preparaciones aptas para seres humanos se pueden usar para estimar la vida media in vitro de un fármaco candidato.

[00388] La toxicidad cardíaca también es una consideración importante al evaluar los fármacos candidatos. Por ejemplo, hERG es el gen codificador para el canal iónico de potasio Kv11.1, una proteína involucrada en la mediación de la corriente repolarizante en el potencial de acción cardíaca en el corazón. La inhibición del gen hERG por parte de un fármaco candidato puede conducir a un aumento en el riesgo de muerte súbita y por lo tanto es una propiedad no deseada. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención exhibe menos del 10% de inhibición de hERG cuando se administra en una concentración adecuada.

[00389] La mutagenicidad de los compuestos con el fármaco

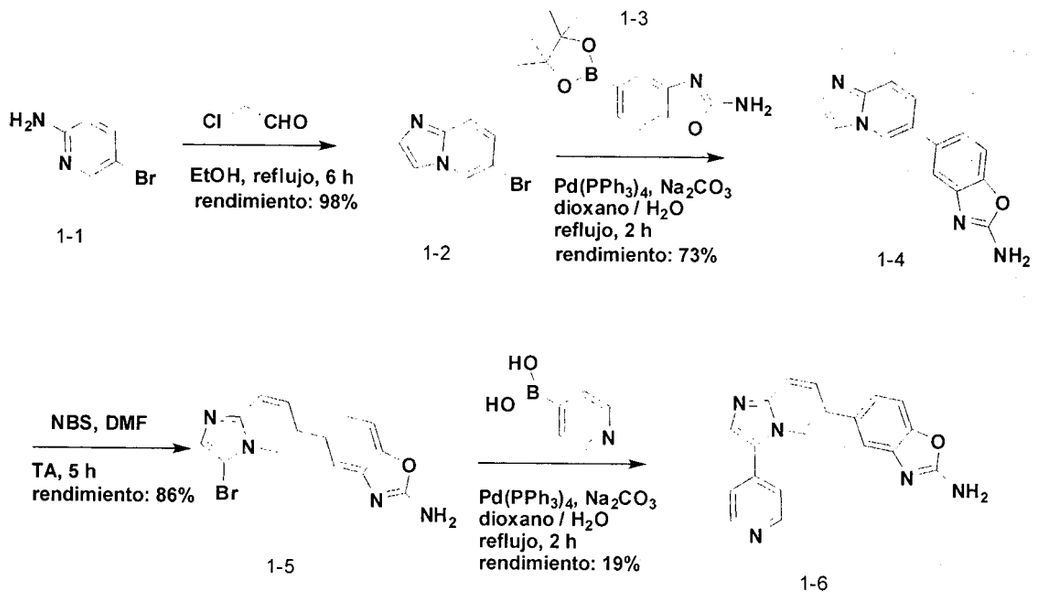
candidato se puede someter a ensayo mediante un ensayo de Ames o un ensayo de Ames modificado, usando por ejemplo el sistema S9 de hígado. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una actividad negativa en dicho ensayo.

[00390] Otras interacciones no deseadas de un fármaco candidato se puede determinar a través de un análisis de detección de receptores. En algunas realizaciones, no se detectan interacciones significativas para los compuestos de la invención.

[00391] Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican aun más los compuestos de la presente invención y los métodos para prepararlos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado de modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique de otro modo, existen como una mezcla racémica. Dichas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros o diastereómeros simples mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

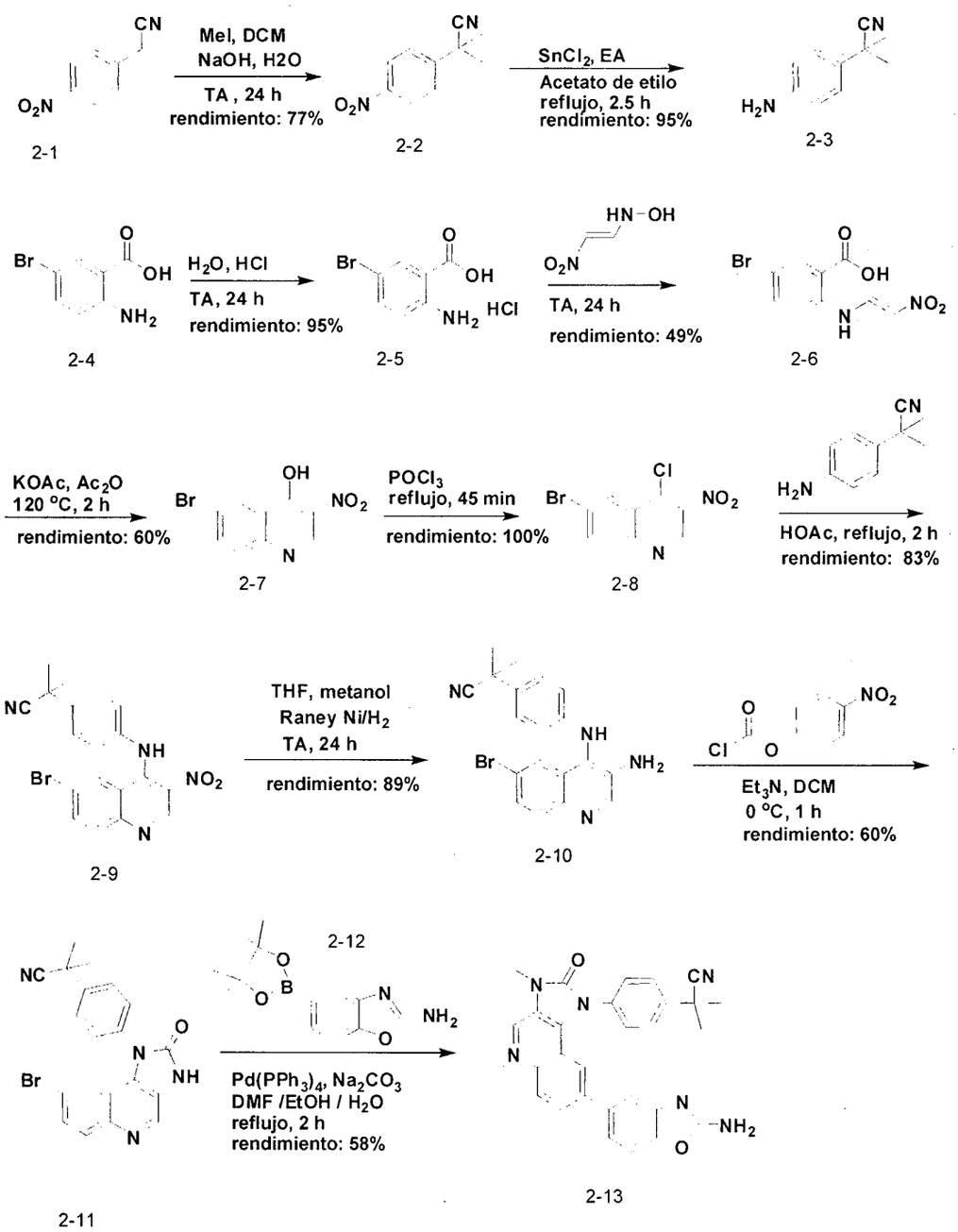
EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de 5-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzo[d]oxazol-2-amina



[00392] El esquema anterior describe la síntesis de un compuesto de la invención. Una piridina sustituida, tal como el compuesto 1-1 se hace reaccionar con 2-cloroacetaldehído, dando como resultado el compuesto 1-2 imidazopiridina halogenada. El compuesto 1-2 se acopla a un éster del ácido borónico benzoxazolilo bajo condiciones de Suzuki para producir el compuesto 1-4. La derivatización adicional del compuesto 1-4 usando, por ejemplo, NBS, DMF, resulta en la halogenación del resto imidazopiridina, que se hace reaccionar posteriormente en un acoplamiento adicional bajo condiciones de Suzuki usando ácido piridina borónico para dar como resultado el compuesto 1-6.

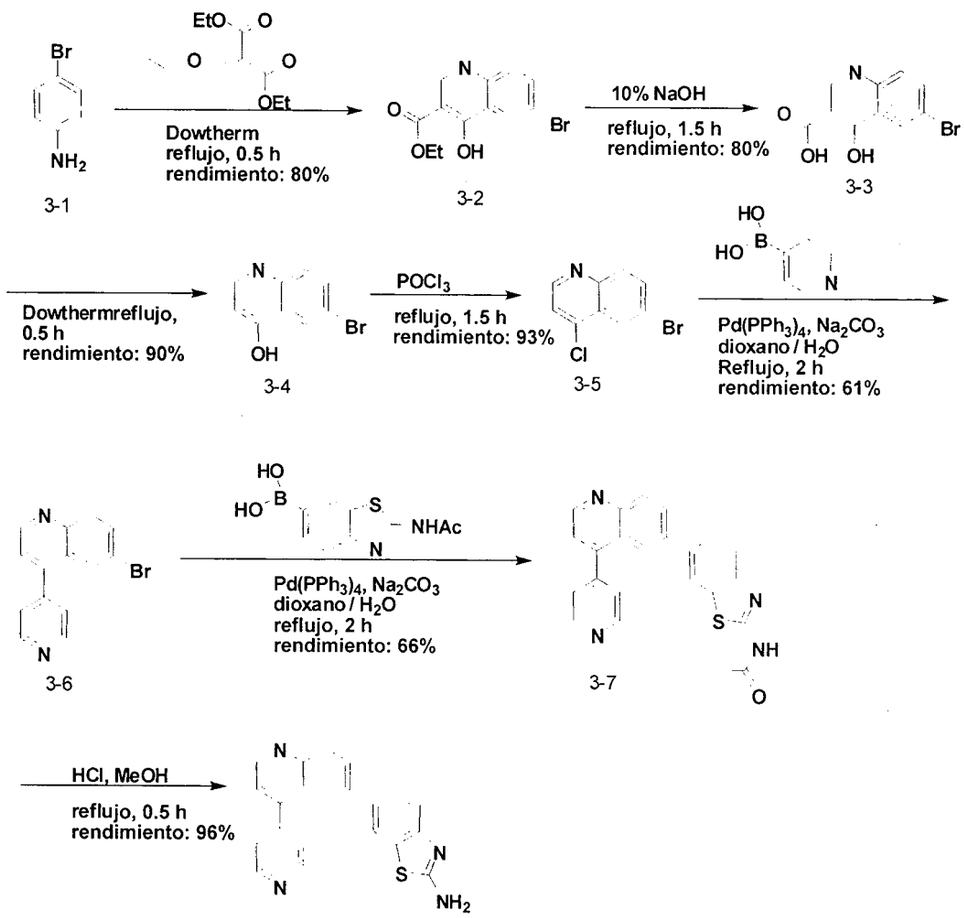
Ejemplo 2: Síntesis de 2-(4-(8-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2-oxo- 2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo.



[00393] El esquema de reacción anterior ilustra la síntesis de un compuesto de la invención 2-13. La metilación del material de partida 2-1 produce el compuesto 2-2, que se reduce posteriormente a la amina 2-3. En una reacción separada, el compuesto 2-4 se convierte en una sal, tal como una sal de HCl, que luego se hace reaccionar, por ejemplo con 2-nitrovinil-hidroxilamina para producir el compuesto 2-6. La ciclización adicional produce el

compuesto 2-7. La halogenación con un reactivo tal como $POCl_3$ da como resultado el compuesto 2-8, que se puede acoplar con el intermediario 2-3 para producir 2-9. El resto nitro de 2-9 se reduce posteriormente a una amina y una reacción adicional con carbonoclorhidato de 4-nitrofenilo da como resultado el heterociclo 2-11. El compuesto deseado 2-13 se prepara al acoplar el boronato de benzoxazolilo 2-12, por ejemplo, en un acoplamiento de Suzuki.

Ejemplo 3: Síntesis de 6-(4-(piridin-4-il)quinolin-6-il)benzo[d]tiazol-2-amina.

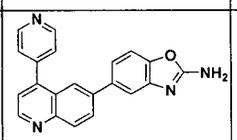
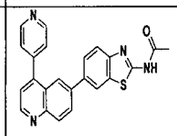


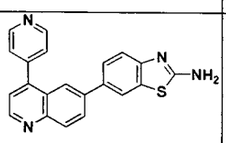
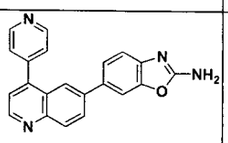
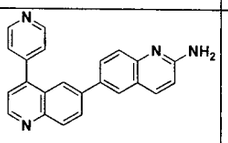
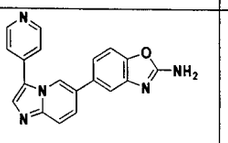
[00394] El compuesto bicíclico 3-2 se prepara a partir de bromoanilina 3-1 usando 2-(etoximetileno)malonato de

dietilo o un reactivo similar. La desprotección y eliminación del ácido carboxílico, seguida de la halogenación usando un reactivo, tal como oxicloruro de fósforo produce el compuesto 3-5. La derivatización con boronato de piridina en condiciones de acoplamiento de Suzuki produce 3-6, que se hace reaccionar en una segunda reacción de Suzuki con boronato de benzotiazolilo para producir el compuesto 3-7. El calentamiento posterior en ácido clorhídrico en un solvente, tal como metanol, da como resultado en la eliminación de un grupo acetilo.

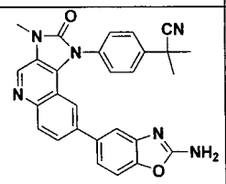
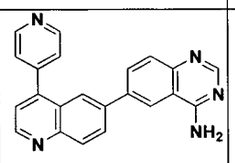
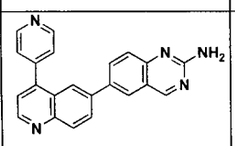
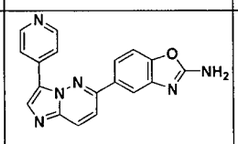
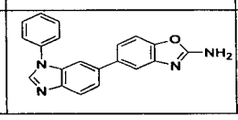
Ejemplo 4: Valores de IC_{50} para compuestos seleccionados.

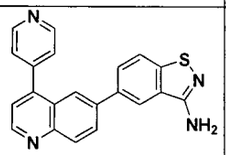
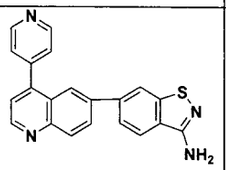
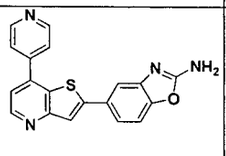
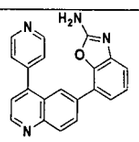
Tabla 2. Datos de IC_{50} *in vitro* para compuestos seleccionados de la invención. Se usan los siguientes símbolos: + (más de 10 micromolar), ++ (menos de 10 micromolar), +++ (menos de 1 micromolar) y ++++ (menos de 100 nM).

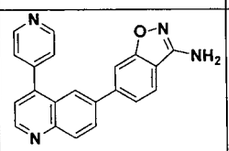
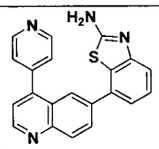
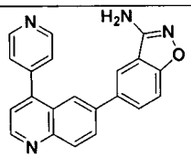
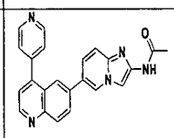
	Estructura	mTOR CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
1		+++	++++	+++	++++	++++	+++	+++	Calc.: 388,1 Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
2		+	+++	+	+	+++	++		Calc.: 396,10 Encontra

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									do: 397,0 $[M+H]^+$
3		+++	++++	+	+++	+++			Calc.: 354,09 Encontrado: 355,0 $[M+H]^+$
4		+++	++++	++++	++++	++++	++++		Calc.: 338,12 Encontrado: 339,0 $[M+H]^+$
5		+++	+++	+	++	+++			Calc.: 348,14 Encontrado: 349,0 $[M+H]^+$
6		++	++++	++	+++	++++	++	+++	Calc.: 327,11 Encontrado: 328,0 [M+H

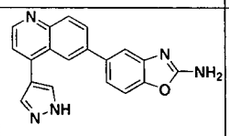
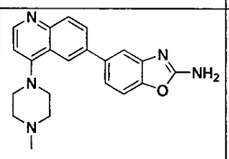
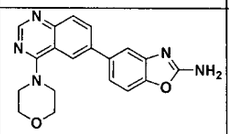
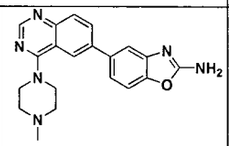
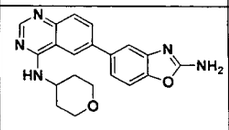
287

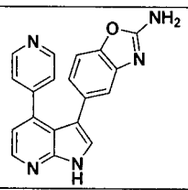
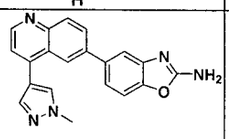
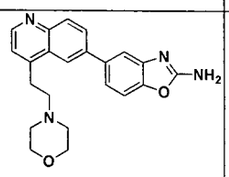
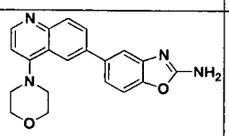
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									]$^+$
7		+++	++++	++++	++++	++++	++++		Calc.: 474,18Encontrado: 475,0 M+H]$^+$
8		+	++	+		+++			Calc.: 349,13 Encontrado: 350,0 [M+H]$^+$
9		+	+++	++		+++			Calc.: 349,13 Encontrado: 350,0 [M+H]$^+$
10		+++	++++	+++		++++	+++	+++	Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 [M+H]$^+$
11		+	++++	++		+++	+		Calc.: 326,

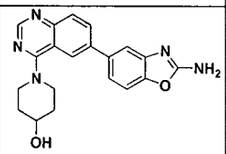
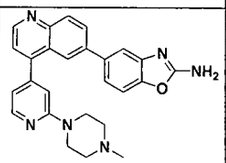
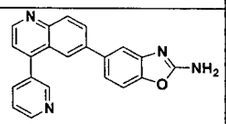
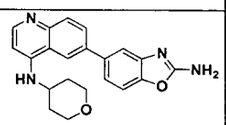
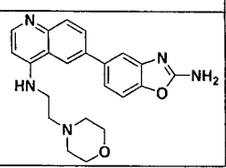
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									12 Encontrado: 327,0 $[M+H]^+$
12			+	+	+	+			Calc.: 354,09 Encontrado: 355,0 $[M+H]^+$
13			++++	+++	+++	+++			Calc.: 354,09 Encontrado: 355,0 $[M+H]^+$
14			++	+	+	++			Calc.: 344,09 Encontrado: 345,0 $[M+H]^+$
15		+++ +	++++	++++	+++	+++			Calc.: 338,12 Encontrado:

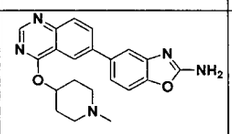
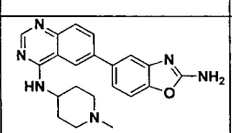
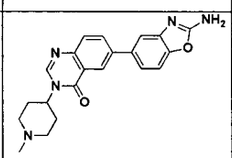
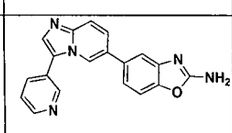
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									339,0 $[M+H]^+$
16			++++	++	++	+++		+++	Calc.: 338,12 Encontrado: 339,0 $[M+H]^+$
17			++++	+++	+++	++++			Calc.: 354,09 Encontrado: 355,0 $[M+H]^+$
18			++	+	+	++			Calc.: 338,12 Encontrado: 339,0 $[M+H]^+$
19			+	+	+	+			Calc.: 379,14 Encontrado: 380,0 $[M+H]^+$

290

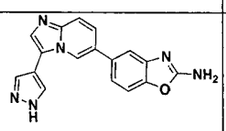
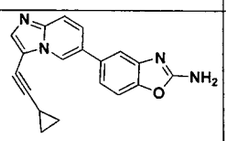
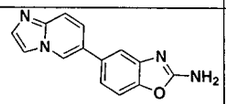
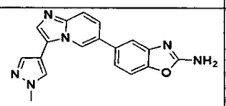
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
20			++++	++++	++++				Calc.: 327,11 Encontrado: 328,0 $[M+H]^+$
21			+++	++	++	++			Calc.: 359,17 Encontrado: 360,0 $[M+H]^+$
22		+++	++++	++++	++++	++++			Calc.: 347,14 Encontrado: 348,0 $[M+H]^+$
23			++++	+++	++	++++			Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
24			++++	+++	++++	++++			Calc.: 361,15

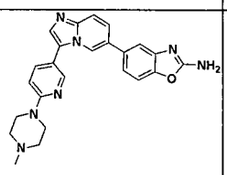
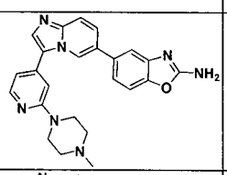
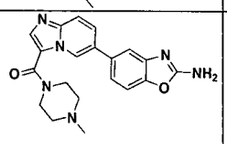
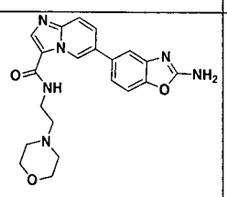
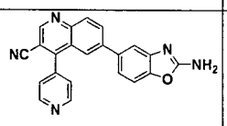
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
25			++	+	+	++			
26		+++	++++		++++	++++			Calc.: 341,13 Encontrado: 342,2 $[M+H]^+$
27			+++		++	++++			Calc.: 374,17 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
28			++++		+++	++++			Calc.: 346,14 Encontrado: 347,2 $[M+H]^+$

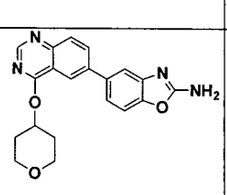
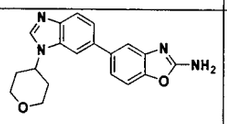
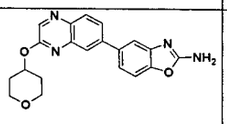
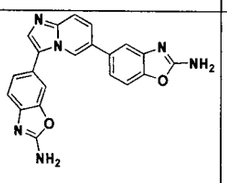
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
29			++++		++++	++++			Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
30			++++		++++	++++			Calc.: 436,20 Encontrado: 437,2 $[M+H]^+$
31			++++		++++	++++			Calc.: 338,12 Encontrado: 339,2 $[M+H]^+$
32			++		+	++			Calc.: 360,16 Encontrado: 361,2 $[M+H]^+$
33			++++		+++	+++			Calc.: 389,19

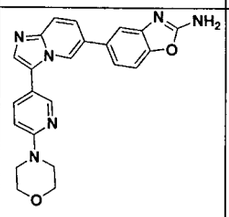
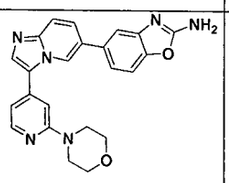
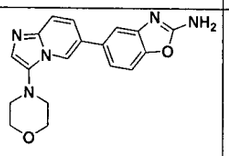
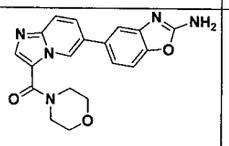
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 390,2 $[M+H]^+$
34			++++		+++	++++			Calc.: 375,7 Encontrado: 376,0 $[M+H]^+$
35		++	++++		++++	++++		++	Calc.: 374,19 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
36		++	++++		++	+		++	Calc.: 375,17 Encontrado: 376,0 $[M+H]^+$
37			++++		++++	++++			Calc.: 327,11 Encontrado: 328,

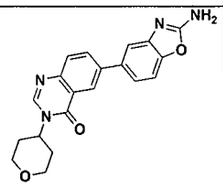
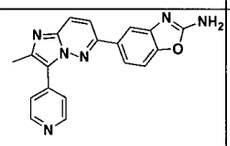
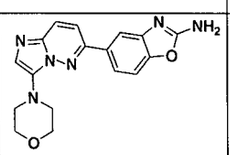
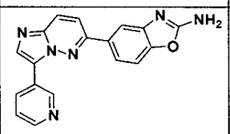
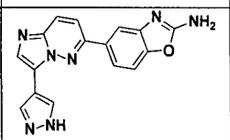
294

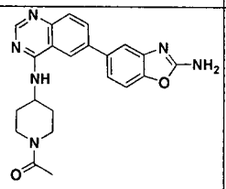
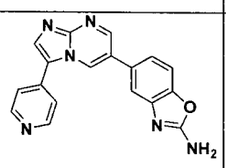
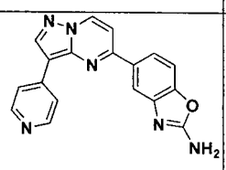
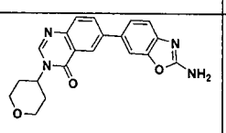
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
38			++++		++++	++++			Calc.: 316,11 Encontrado: 317,0 $[M+H]^+$
39			++++		++++	++++			Calc.: 314,12 Encontrado: 315,0 $[M+H]^+$
40		++	++		+	++			Calc.: 250,09 Encontrado: 251,0 $[M+H]^+$
41		++	++++		+++	+++		++	Calc.: 330,12 Encontrado: 331,0 $[M+H]^+$

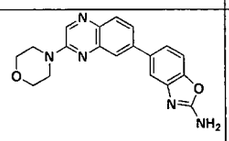
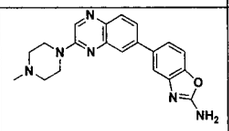
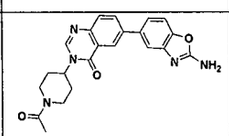
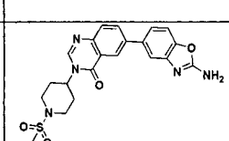
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
42		+	++++		+++	+++		++	Calc.: 425,20 Encontrado: 426,0 $[M+H]^+$
43			++++		++++	++++			
44		++	++++		++	++			Calc.: 376,16 Encontrado: 377,0 $[M+H]^+$
45			++++		++++	++++			Calc.: 406,18 Encontrado: 407,0 $[M+H]^+$
46		+++ +	++++		++++	++++			Calc.: 363,11 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$

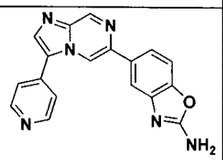
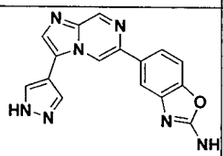
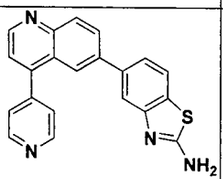
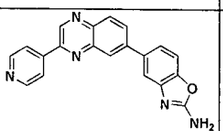
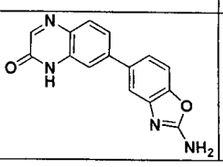
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
47		+++ +	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 362,14 Encontrado: 363,0 $[M+H]^+$
48			++	+	+	+			Calc.: 334,14 Encontrado: 335,0 $[M+H]^+$
49		++	++++		++	+++		++	Calc.: 362,14 Encontrado: 363,0 $[M+H]^+$
50		+	++++		++	++++		++	Calc.: 382,12 Encontrado: 383,0 $[M+H]^+$

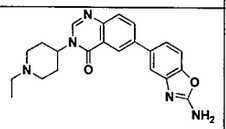
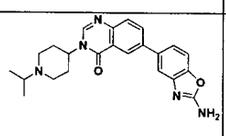
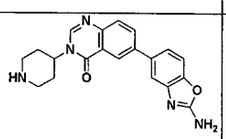
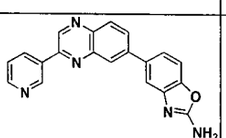
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
51			++++	+++	+++	+++			Calc.: 412,16 Encontrado: 413,0 $[M+H]^+$
52		++	++++		++++	++++			Calc.: 412,16 Encontrado: 413,0 $[M+H]^+$
53			++	+	+	+			Calc.: 335,14 Encontrado: 336,0 $[M+H]^+$
54		++	++++	++	++	++		++	Calc.: 363,13 Encontrado: 364,2 $[M+H]^+$

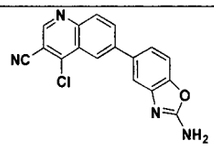
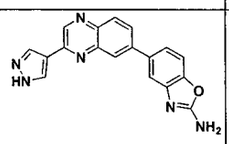
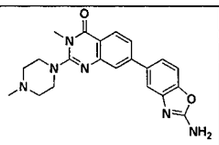
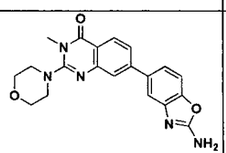
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
55		+	+++		+	+			Calc.: 342,12 Encontrado: 363,0 $[M+H]^+$
56		+++	++++	+++	+	++++		++	Calc.: 342,12 Encontrado: 343,0 $[M+H]^+$
57			+++	+++	+	++			Calc.: 336,13 Encontrado: 337,0 $[M+H]^+$
58			++++	++++	++++	++++			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
59			++++	++++	+++	++++			Calc.: 317,10

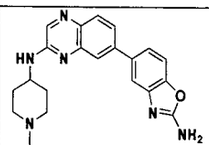
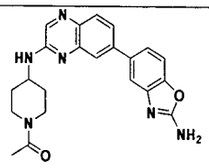
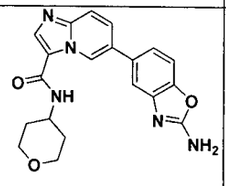
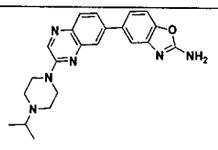
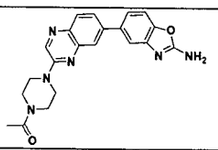
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 318,0 $[M+H]^+$
60		+++	++++	++	+++	++++			Calc.: 402,18 Encontrado: 403,0 $[M+H]^+$
61			+	+	+	+			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
62		+++ +	++++	++++	++++	++++			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
63			++	+	+	+			Calc.: 362,14 Encontrado: 363,

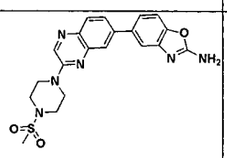
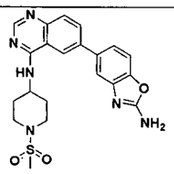
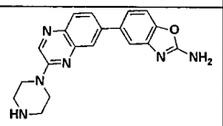
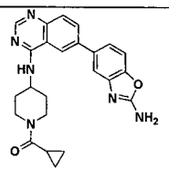
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									2 $[M+H]^+$
64		++	++++	+++	+	++++		++	Calc.: 347,14 Encontrado: 348,0 $[M+H]^+$
65		+	++++	++++	++	+++		++	Calc.: 360,17 Encontrado: 361,2 $[M+H]^+$
66			++		+	+			Calc.: 403,16 Encontrado: 404,2 $[M+H]^+$
67			+++		+	+			Calc.: 439,13 Encontrado: 440,0 $[M+H]^+$

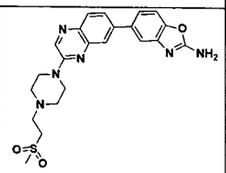
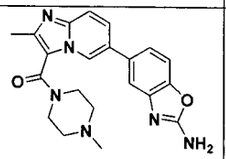
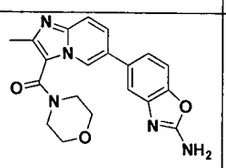
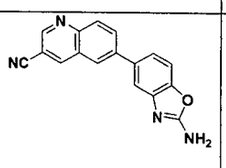
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
68			++++	++	++	+++			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
69			+++	++	++	+++			Calc.: 317,10 Encontrado: 318,0 $[M+H]^+$
70			++++	++++	++++	++++			Calc.: 354,09 Encontrado: 355,0 $[M+H]^+$
71			++++	++	+++	++++			Calc.: 339,11 Encontrado: 340,0 $[M+H]^+$
72		+++	++++	+++	+	++++			Calc.: 278,08

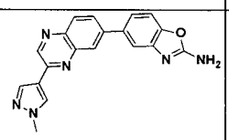
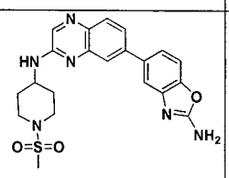
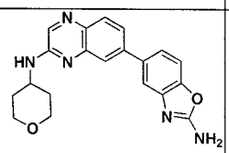
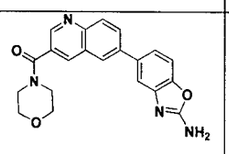
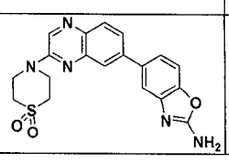
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 279,0 $[M+H]^+$
73			+++	++	+	+			Calc.: 389,19 Encontrado: 390,2 $[M+H]^+$
74		++	++++	++	+	++		++	Calc.: 403,20 Encontrado: 404,2 $[M+H]^+$
75			++++	++	+	++			Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
76		++	++++	+	+	+++		++	Calc.: 339,11 Encontrado: 340,

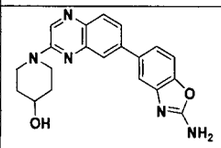
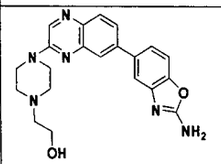
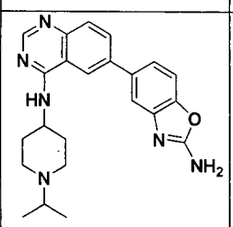
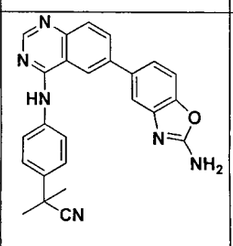
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
77		+++							Calc.: 320,05 Encontrado: 321,0 $[M+H]^+$
78			++++	+++	+++	++++			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
79			++	+	+	+			Calc.: 390,18 Encontrado: 391,2 $[M+H]^+$
80			+++	+	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$

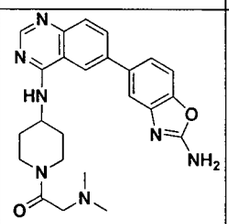
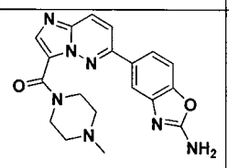
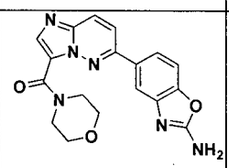
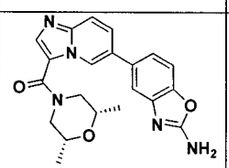
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
81			++++	+++	++++	+++			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
82			++++	++	++++	++++			Calc.: 402,18 Encontrado: 403,2 $[M+H]^+$
83			++++	++	++++	++++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
84			++++	++++	+++	++++		++	Calc.: 388,20 Encontrado: 389,2 $[M+H]^+$
85			++++	++++	++++	++++			Calc.: 388,16

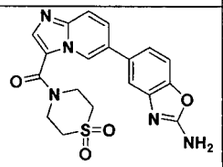
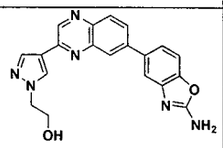
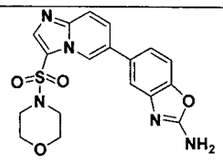
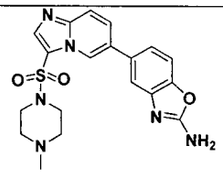
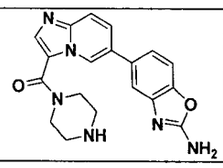
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
86			++++	+++	+++	++++			Calc.: 424,13 Encontrado: 425,0 $[M+H]^+$
87			++++	+++	++++	++++			Calc.: 438,15 Encontrado: 439,0 $[M+H]^+$
88			++++	++++	++	+++		++	Calc.: 346,15 Encontrado: 347,2 $[M+H]^+$
89			++++	++	++++	++++			Calc.: 428,20 Encontrado: 429,

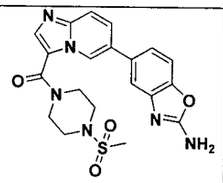
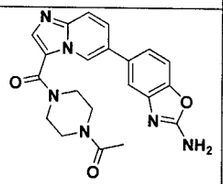
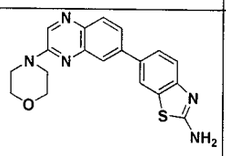
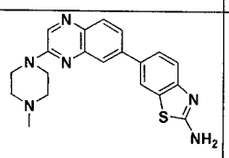
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									2 $[M+H]^+$
90			++++	+++	++	+++		+++	Calc.: 452,16 Encontrado: 453,0 $[M+H]^+$
91			+	+	+	+			Calc.: 390,18 Encontrado: 391,0 $[M+H]^+$
92			+	+	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
93		++	+++	+	+	+++			Calc.: 286,09 Encontrado: 287,0 $[M+H]^+$

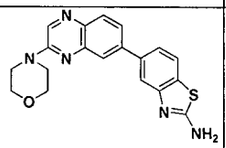
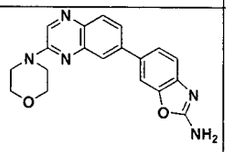
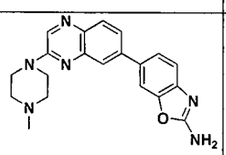
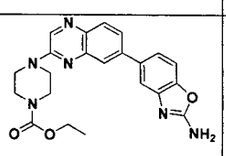
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
94			++++	+++	++	++++			Calc.: 342,12 Encontrado: 343,0 $[M+H]^+$
95			++++	++	++++	++++			Calc.: 438,15 Encontrado: 439,0 $[M+H]^+$
96			++++	++	+++	++++		+++	Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
97			++	+	+	+			Calc.: 374,14 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
98			++++	+	+	++++			Calc.: 395,11

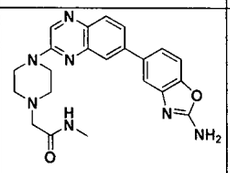
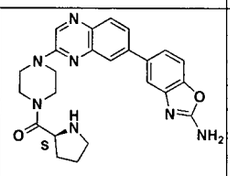
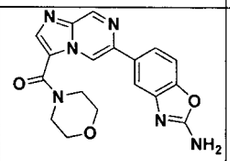
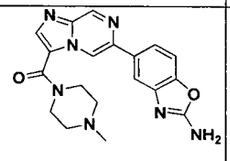
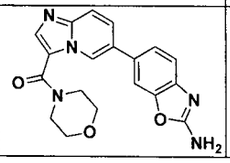
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 396,0 $[M+H]^+$
99			++++	++	+++	+++		++	Calc.: 361,15 Encontrado: 362,2 $[M+H]^+$
100			++++	++++	++	+++		+++	Calc.: 390,18 Encontrado: 391,0 $[M+H]^+$
101			++++	++	+++	++		++	Calc.: 402,22 Encontrado: 403,0 $[M+H]^+$
102			++++	+++	+++	++++			Calc.: 420,17 Encontrado: 421,

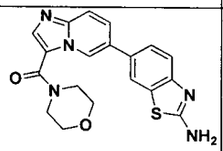
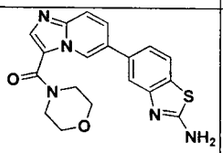
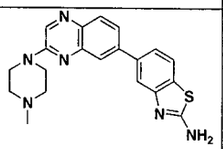
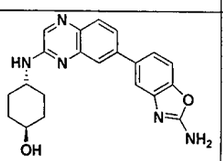
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
103			++++	+++	+++	+++		++	Calc.: 445,22 Encontrado: 446,0 $[M+H]^+$
104			++	+	+	++			Calc.: 377,16 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
105			+++	++	+	+++			Calc.: 364,13 Encontrado: 365,0 $[M+H]^+$
106			++	+	+	++			Calc.: 391,16 Encontrado: 392,0 $[M+H]^+$

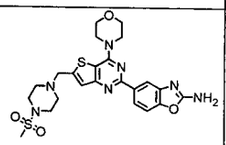
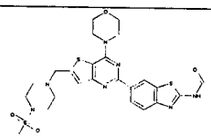
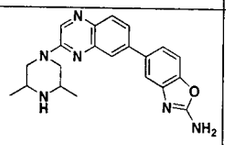
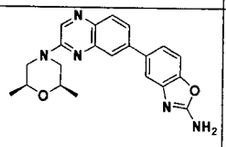
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
107			+++	+	+	++			Calc.: 411,10 Encontrado: 412,0 $[M+H]^+$
108			++++	++	+	++++		+++	Calc.: 372,13 Encontrado: 373,2 $[M+H]^+$
109			+	+	+	+			Calc.: 399,10 Encontrado: 400,0 $[M+H]^+$
110			+	+	+	+			Calc.: 412,13 Encontrado: 413,0 $[M+H]^+$
111			++++	++	+	+			Calc.: 362,15

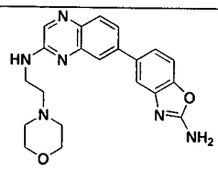
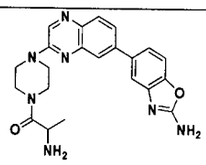
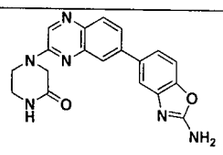
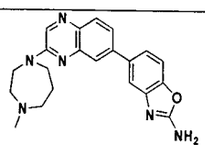
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 363,0 $[M+H]^+$
112			++++	+	++	+++		+++	Calc.: 440,13 Encontrado: 441,0 $[M+H]^+$
113			++++	+	+	+++		++	Calc.: 404,16 Encontrado: 405,2 $[M+H]^+$
114			++++	+	+	+++			Calc.: 363,12 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
115			++++	++++	+	++		++	Calc.: 376,15 Encontrado: 377,

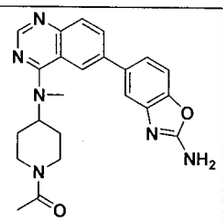
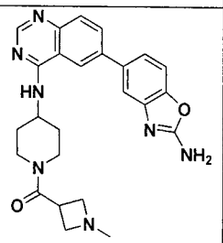
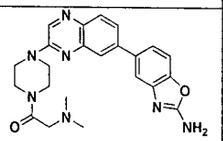
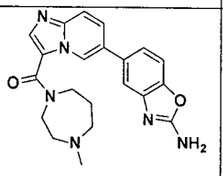
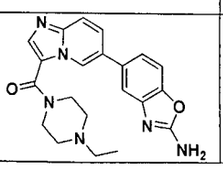
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
116			++++	+++	+	+++		+++	Calc.: 363,12 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
117			++++	+++	+	+++		++	Calc.: 347,14 Encontrado: 348,2 $[M+H]^+$
118			+++	++++	+	++			Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
119		++	++++	++	++	++		++	Calc.: 418,18 Encontrado: 419,0 $[M+H]^+$

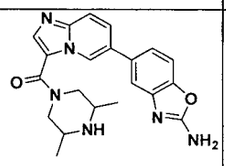
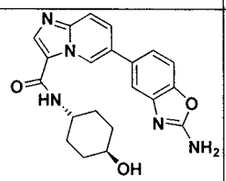
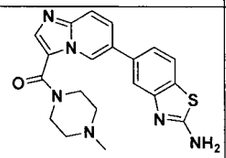
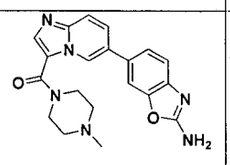
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
120			++++	+++	++	+		+++	Calc.: 417,19 Encontrado: 418,0 $[M+H]^+$
121		+	++++	++++	++++	++++		+++	Calc.: 443,21 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
122			+	+	+	+			Calc.: 364,13 Encontrado: 365,0 $[M+H]^+$
123			++	+	+	+			Calc.: 377,16 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
124			+++	+++	+	+++			Calc.: 363,13

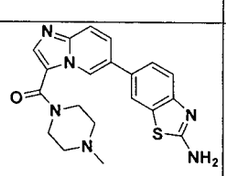
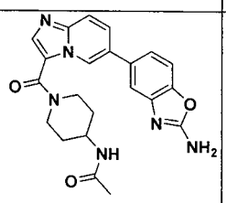
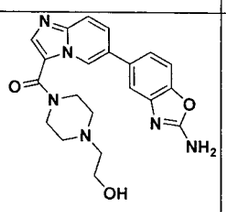
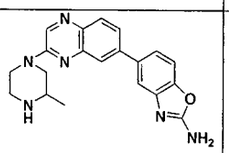
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
125			+++	+	++	+++			Calc.: 379,11 Encontrado: 380,0 $[M+H]^+$
126			+++	++	+	+++			Calc.: 379,11 Encontrado: 380,0 $[M+H]^+$
127			+++	++++	+	++			Calc.: 376,15 Encontrado: 377,2 $[M+H]^+$
128			++++	++	++++	++++			Calc.: 375,17 Encontrado: 376,

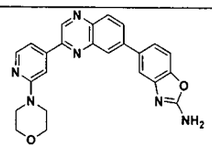
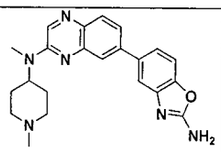
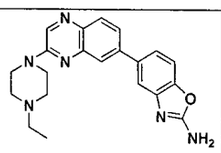
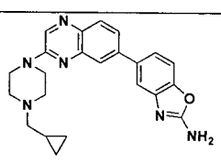
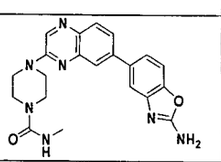
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									2 $[M+H]^+$
129		+++	++++	+++	+++	++++	+++		Calc.: 529,16 Encontrado: 530,0 $[M+H]^+$
130			+	+	+	+			Calc.: 587,14 Encontrado: 588,0 $[M+H]^+$
131			+++	+++	+++	+++			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
132			+++	+	+	++			Calc.: 375,17 Encontrado: 376,2 $[M+H]^+$

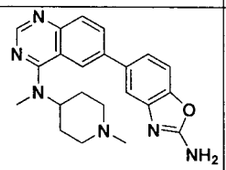
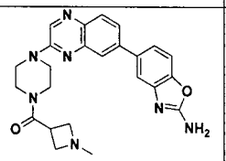
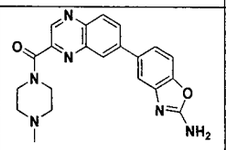
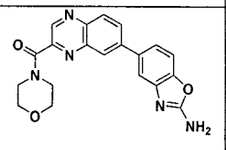
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
133		+	++++	+++	+++	+++		++	Calc.: 390,18 Encontrado: 390,2 $[M]^+$
134			++++	+++	+++	++		+++	Calc.: 417,19 Encontrado: 418,0 $[M+H]^+$
135		+	++++	+++	+	+++		+++	Calc.: 360,13 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
136			+++	+++	+	++			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$

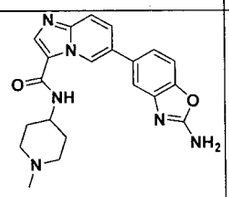
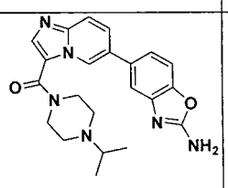
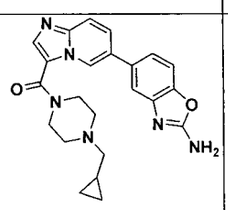
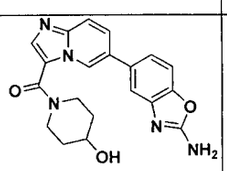
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
137		+	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 416,20 Encontrado: 417,2 $[M+H]^+$
138			++++	+++	++++	+++		+	Calc.: 457,22 Encontrado: 458,2 $[M+H]^+$
139		+	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 431,21 Encontrado: 432,2 $[M+H]^+$
140			+++	++	+	+			Calc.: 390,18 Encontrado: 391,2 $[M+H]^+$
141			+++	+	+	++			Calc.: 390,18

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 391,2 $[M+H]^+$
142			++	+	+	+			Calc.: 390,18 Encontrado: 391,2 $[M+H]^+$
143		+	++++	++	++++	++++		+++	Calc.: 391,16 Encontrado: 392,2 $[M+H]^+$
144			+++	++	+	+			Calc.: 392,14 Encontrado: 393,0 $[M+H]^+$
145			+++	++	+	++			Calc.: 376,16 Encontrado: 377,

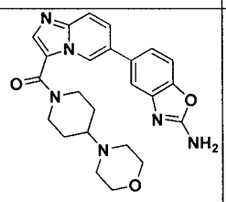
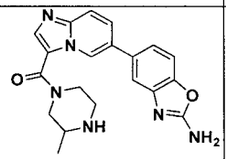
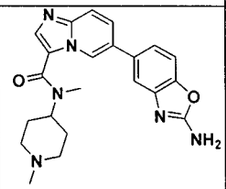
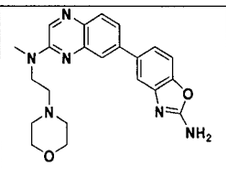
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									2 $[M+H]^+$
146			++	++	+	+			Calc.: 392,14 Encontrado: 393,0 $[M+H]^+$
147			+++	++	++	++			Calc.: 418,18 Encontrado: 419,2 $[M+H]^+$
148			++++	+	+	++		++	Calc.: 406,18 Encontrado: 407,2 $[M+H]^+$
149			++++	++++	++	+++		+	Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$

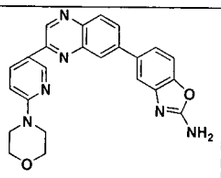
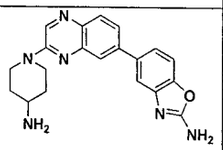
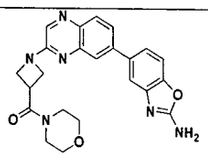
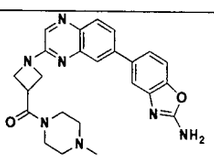
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
150			+++	+	+	+			Calc.: 424,16 Encontrado: 425,0 $[M+H]^+$
151			++++	++	+++	++		++	Calc.: 388,20 Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
152			++++	++++	++	+++		++	Calc.: 374,19 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
153			++++	++++	+++	+++		+++	Calc.: 400,20 Encontrado: 401,0 $[M+H]^+$
154			++++	+++	++	++++		+++	Calc.: 403,18

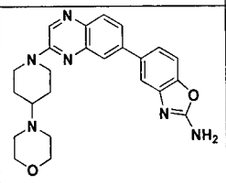
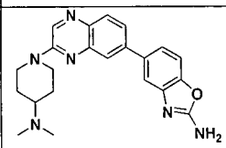
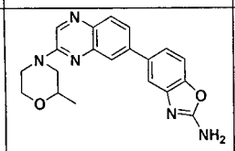
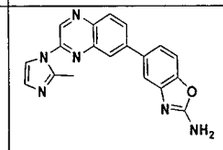
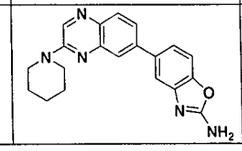
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 404,0 $[M+H]^+$
155			++++	++++	+++	++++			Calc.: 388,20 Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
156		+	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 443,21 Encontrado: 444,0 $[M+H]^+$
157			++	+	+	+			Calc.: 388,16 Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
158			++	+	+	+			Calc.: 375,13 Encontrado: 376,

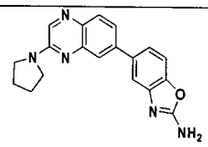
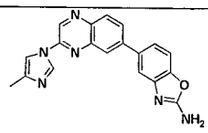
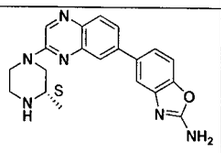
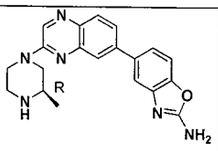
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
159			++++	+++	++++	+++		++	Calc.: 390,18 Encontrado: 391,0 $[M+H]^+$
160			++++	++	+	+		++	Calc.: 404,20 Encontrado: 405,0 $[M+H]^+$
161			+++	++	++	++			Calc.: 416,20 Encontrado: 417,0 $[M+H]^+$
162			+++	+	+	++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$

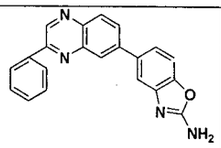
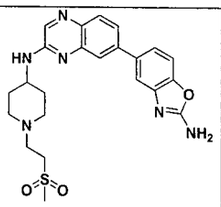
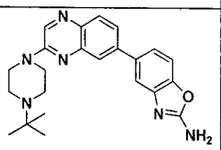
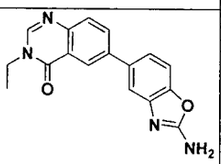
323

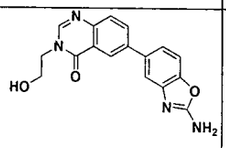
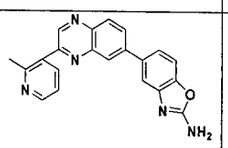
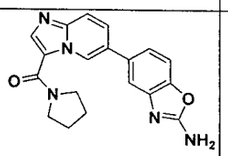
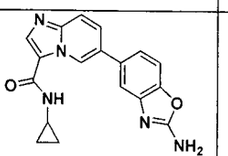
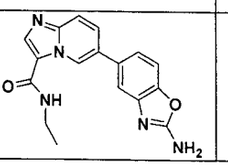
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
163			+++	++	++	++			Calc.: 446,21 Encontrado: 447,0 $[M+H]^+$
164			+++	+++	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
165			+++	++	++	+	+++		Calc.: 404,20 Encontrado: 405,0 $[M+H]^+$
166			+++	++	+	++			Calc.: 404,20 Encontrado: 405,2 $[M+H]^+$

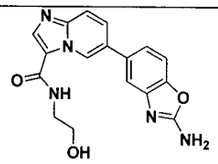
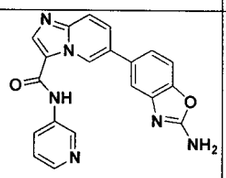
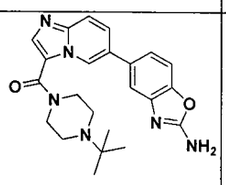
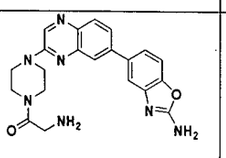
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
167			++	+	+	+			Calc.: 424,16 Encontrado: 425,0 $[M+H]^+$
168			++++	+++	++	+		++	Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
169		++	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 430,18 Encontrado: 431,0 $[M+H]^+$
170		++	++++	+++	+++	++		+++	Calc.: 443,21 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$

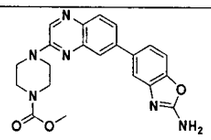
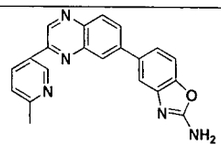
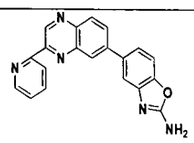
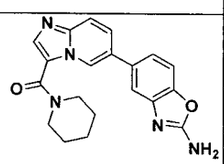
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
171		+	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 430,21 Encontrado: 431,0 $[M+H]^+$
172			++++	++++	++++	+++			Calc.: 388,20 Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
173			++++	+++	++	++++		++	Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
174			++++	+++	++	++++		++	Calc.: 342,12 Encontrado: 343,0 $[M+H]^+$
175			++++	+	+	++		+	Calc.: 345,16

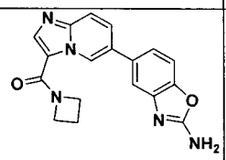
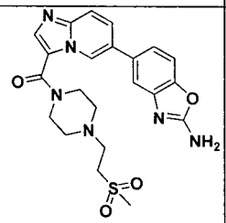
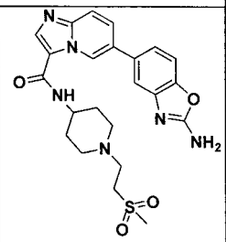
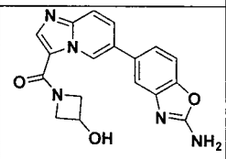
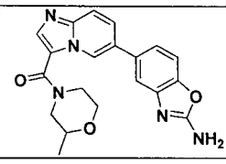
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 346,0 $[M+H]^+$
176			++++	+++	+++	++++		+++	Calc.: 331,14 Encontrado: 332,0 $[M+H]^+$
177			++++	+	+	+++		+	Calc.: 343,12 Encontrado: 343,0 $[M]^+$
178			++++	++++	+++	+++			Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
179			++++	+++	++	++		++	Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0

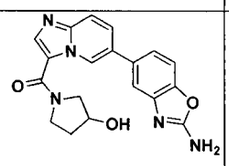
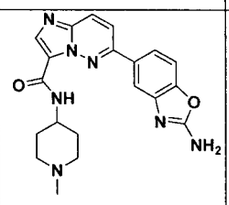
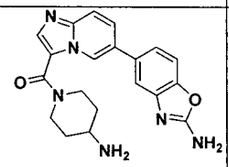
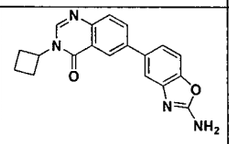
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									$[M+H]^+$
180			+++	+	+	+			Calc.: 338,12 Encontrado: 339,0 $[M+H]^+$
181			++++	++	+++	++++		++	Calc.: 466,18 Encontrado: 467,0 $[M+H]^+$
182			++++	+++	+++	+++		++	Calc.: 402,22 Encontrado: 403,2 $[M+H]^+$
183			++++	++	++	++++		++	Calc.: 306,11 Encontrado: 307,0 $[M+H]^+$

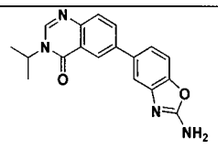
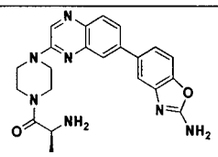
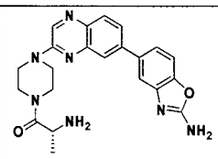
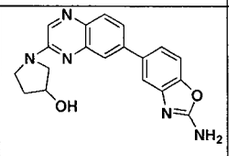
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
184			++++	++	+	+++		++	Calc.: 322,11 Encontrado: 323,0 $[M+H]^+$
185			+++	+	+	+			Calc.: 353,13 Encontrado: 354,0 $[M+H]^+$
186			++++	++	+++	++++		++	Calc.: 347,14 Encontrado: 348,0 $[M+H]^+$
187			++++	++	+++	++++		+++	Calc.: 333,12 Encontrado: 334,0 $[M+H]^+$
188			++++	+++	+++	++++		+++	Calc.: 321,12

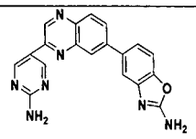
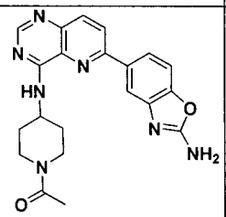
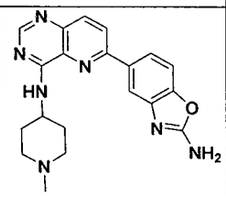
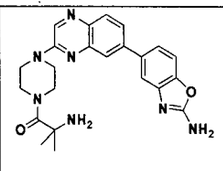
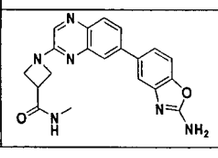
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 322,0 $[M+H]^+$
189			++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 337,12 Encontrado: 338,0 $[M+H]^+$
190			++++	+	+++	++++		+	Calc.: 370,12 Encontrado: 371,0 $[M+H]^+$
191			++++	++	++	++			Calc.: 418,21 Encontrado: 419,0 $[M+H]^+$
192			++++	+++	+++	+++			Calc.: 403,18 Encontrado: 404,

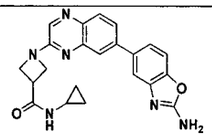
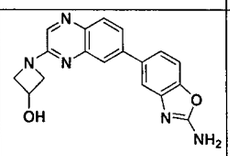
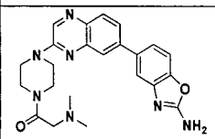
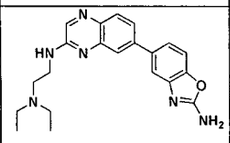
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
193			++++	+++	++	++++			Calc.: 404,16 Encontrado: 405,0 $[M+H]^+$
194			++++	+	+	++++			Calc.: 353,13 Encontrado: 354,0 $[M+H]^+$
195			+++	++	+	++++			Calc.: 339,11 Encontrado: 340,0 $[M+H]^+$
196			+++	++	+	++			Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$

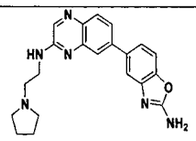
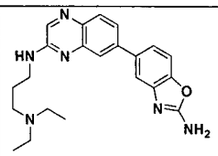
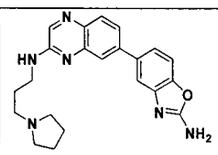
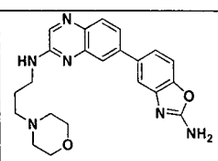
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
197			++++	++	++	++++			Calc.: 333,12 Encontrado: 334,0 $[M+H]^+$
198			++++	++	++	+++			Calc.: 468,16 Encontrado: 469,0 $[M+H]^+$
199			++++	++	++++	++++			Calc.: 482,17 Encontrado: 483,0 $[M+H]^+$
200			++++	++	++	++++		++	Calc.: 349,12 Encontrado: 350,0 $[M+H]^+$
201			++++	++	+	++		++	Calc.: 377,15

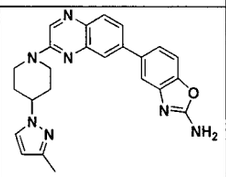
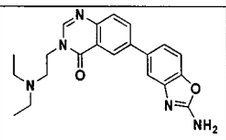
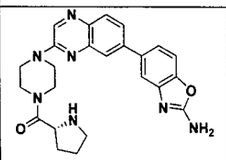
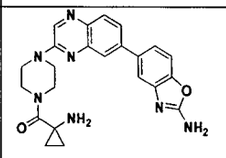
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
202			++++	++	++	+++		+++	Calc.: 363,13 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
203			++++	++++	+++	++++			Calc.: 391,18 Encontrado: 392,0 $[M+H]^+$
204			++++	+++	+	+			Calc.: 376,16 Encontrado: 377,0 $[M+H]^+$
205			++++	+	+	+			Calc.: 332,13 Encontrado: 333,

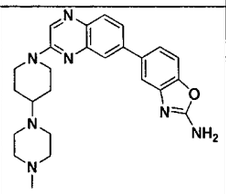
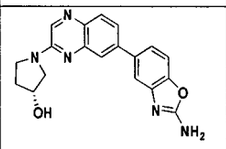
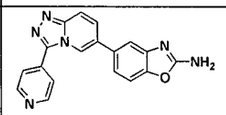
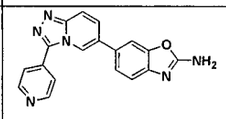
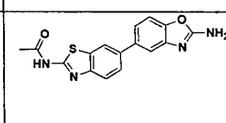
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 [M+H]$^+$
206			++++	+	+	+++			Calc.: 320,13 Encontrado: 321,0 [M+H]$^+$
207			++++	++++	+++	++++		+++	Calc.: 417,19 Encontrado: 418,0 [M+H]$^+$
208			++++	+++	+++	++		++	Calc.: 417,19 Encontrado: 418,0 [M+H]$^+$
209			++++	+++	++	++++		++	Calc.: 347,14 Encontrado: 348,0 [M+H]$^+$

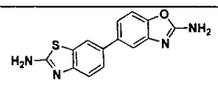
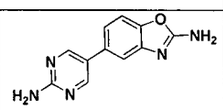
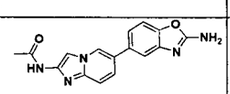
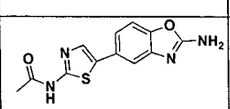
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
210			+++	+	+	+			Calc.: 355,12 Encontrado: 356,0 $[M+H]^+$
211			++++	++++	++++	++++		+++	Calc.: 403,18 Encontrado: 404,0 $[M+H]^+$
212			++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 375,18 Encontrado: 376,0 $[M+H]^+$
213			++++	+++	+++	+		+++	Calc.: 431,21 Encontrado: 432,0 $[M+H]^+$
214			++++	++++	++	+++			Calc.: 374,15

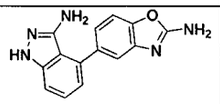
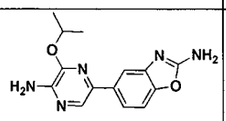
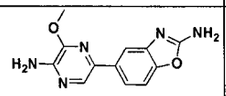
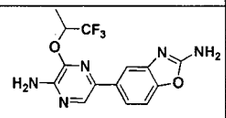
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
215			++++	+++	++	+++			Calc.: 400,16 Encontrado: 401,0 $[M+H]^+$
216			++++	+++	++	++++			Calc.: 333,12 Encontrado: 334,0 $[M+H]^+$
217			++++	+++	+++	+++			Calc.: 431,21 Encontrado: 432,0 $[M+H]^+$
218			+++	+++	+++	++			Calc.: 376,20 Encontrado: 377,

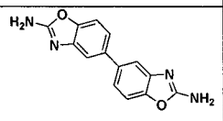
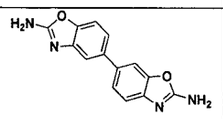
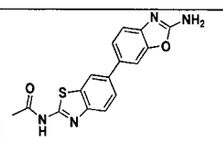
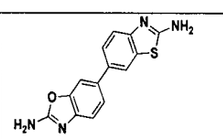
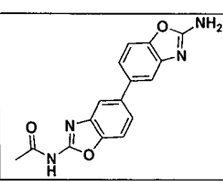
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									2 $[M+H]^+$
219			+++	+++	+++	+++			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
220			++++	+++	++++	+++			Calc.: 390,22 Encontrado: 391,2 $[M+H]^+$
221			++++	+++	++++	++++			Calc.: 388,20 Encontrado: 389,0 $[M+H]^+$
222			++++	+++	++++	+++			Calc.: 404,20 Encontrado: 405,0 $[M+H]^+$

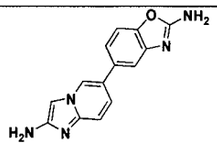
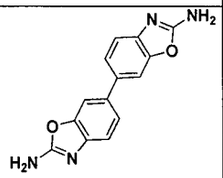
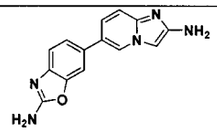
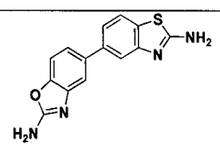
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
223			++++	+	+	+++			Calc.: 425,20 Encontrado: 426,0 $[M+H]^+$
224			++	+	+	+			Calc.: 377,19 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
225			++++	++++	++++	++++			Calc.: 443,21 Encontrado: 444,0 $[M+H]^+$
226			+++	+	++	++			Calc.: 429,19 Encontrado: 430,2 $[M+H]^+$

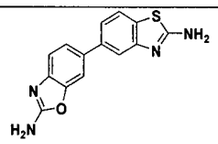
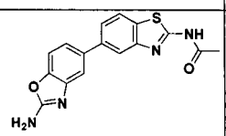
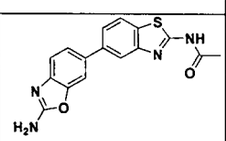
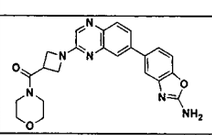
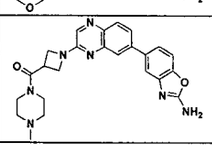
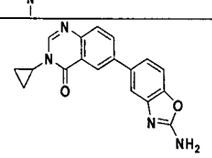
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
227			++++	+++	++++	++			Calc.: 443,24 Encontrado: 444,0 $[M+H]^+$
228									Calc.: 347,14 Encontrado: 348,0 $[M+H]^+$
229			+++	+++	+	++			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
230			++	+++	++	+++			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
231		++	++++	+++	++++	++++	++	+++	Calc.: 324,07

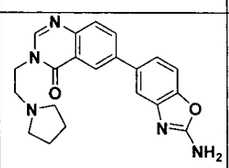
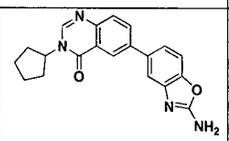
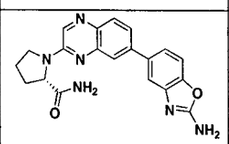
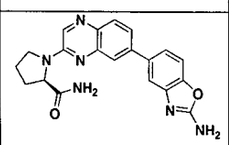
	Estructura	mTOR CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 325,0 $[M+H]^+$
232		++	+++	+++	++	++++			Calc.: 282,06 Encontrado: 283,0 $[M+H]^+$
233		+	+	+	+	++			Calc.: 227,08 Encontrado: 228,0 $[M+H]^+$
234		+++	++++	+++	++++	++++	++++	+++	Calc.: 307,11 Encontrado: 308,0 $[M+H]^+$
235		++	++	+	++	++			Calc.: 274,05 Encontrado: 275,

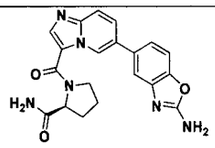
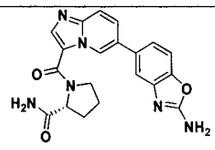
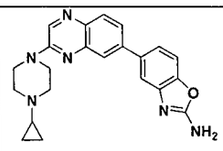
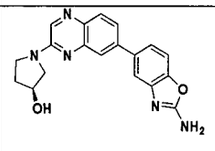
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
236		+	+	+		+			Calc.: 265,10 Encontrado: 266,0 $[M+H]^+$
237		+++	++	++		++			Calc.: 285,12 Encontrado: 286,0 $[M+H]^+$
238			+++	+++	++	+++			Calc.: 257,09 Encontrado: 258,0 $[M+H]^+$
239			++	+++	++	++			Calc.: 339,09 Encontrado: 340,0 $[M+H]^+$

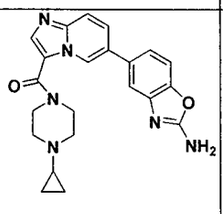
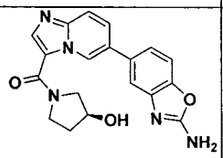
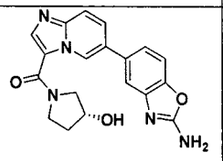
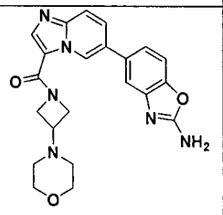
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
240		++	+++		++	++++			Calc.: 266,08 Encontrado: 267,0 $[M+H]^+$
241		++	+++		+++	++++			Calc.: 266,08 Encontrado: 267,0 $[M+H]^+$
242			++++	++++	+	++++			Calc.: 324,07 Encontrado: 325,0 $[M+H]^+$
243			+++	++++	+	++++			Calc.: 282,06 Encontrado: 283,0 $[M+H]^+$
244			+	+	+	+			Calc.: 308,09

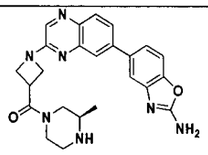
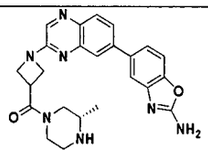
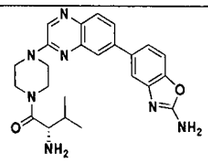
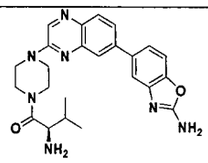
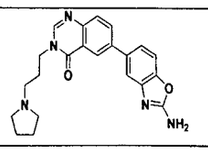
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 309,0 $[M+H]^+$
245			+++	++	+	+++			Calc.: 265,10 Encontrado: 266,0
246			+	+	+	+			Calc.: 266,08 Encontrado: 267,0 $[M+H]^+$
247			+	++	+	++			Calc.: 265,10 Encontrado: 266,2 $[M+H]^+$
248			++	+++	++	+++			Calc.: 282,06 Encontrado: 283,0 [M+H

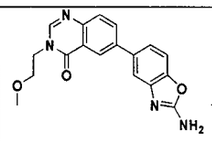
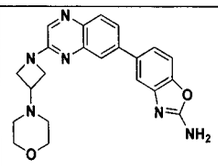
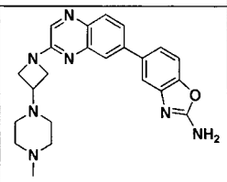
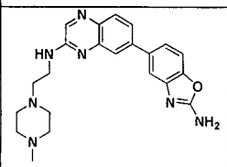
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
								++	$]^+$
249			++++	++++	+++	++++			Calc.: 282,06 Encontrado: 283,0 $[M+H]^+$
250			+	+	+	++++			Calc.: 324,07 Encontrado: 325,0 $[M+H]^+$
251			++++	++++	++++	++++			Calc.: 324,07 Encontrado: 325,0 $[M+H]^+$
252			+	++	++	++			
253			+	++	++	++			
254			+++	+	+	+++			Calc.: 318,11 Encontrado:

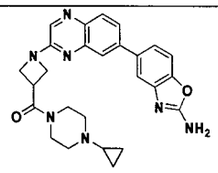
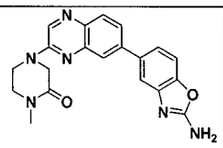
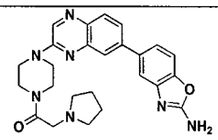
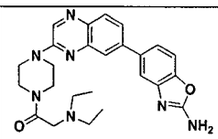
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									319,0 $[M+H]^+$
255			++	++	++	++			Calc.: 375,17 Encontrado: 376,0 $[M+H]^+$
256			++	+	+	+			Calc.: 346,14 Encontrado: 347,0 $[M+H]^+$
257			++++	+	+	+		++	Calc.: 374,15 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
258			++++	++++	+	++++		+++	Calc.: 390,14 Encontrado: 391,0 $[M+H]^+$

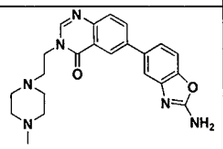
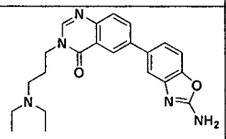
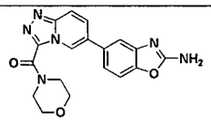
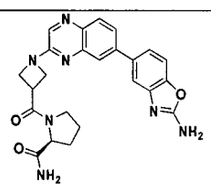
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
259			+++	+	+	++			Calc.: 390,14 Encontrado: 391,0 $[M+H]^+$
260			+++	+	+	++			Calc.: 390,14 Encontrado: 391,0 $[M+H]^+$
261			++++	+++	+	+++		++	Calc.: 386,19 Encontrado: 387,0 $[M+H]^+$
262		++	++++	+++	+	+++		++	Calc.: 347,14 Encontrado: 348,0 $[M+H]^+$

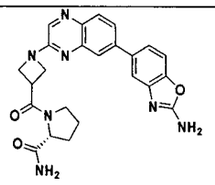
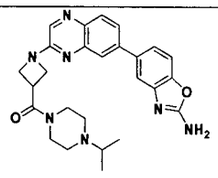
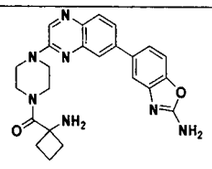
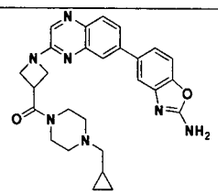
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
263			++++	++	++	++		++	Calc.: 402,18 Encontrado: 403,0 $[M+H]^+$
264			++++	++	++	+++		+++	Calc.: 363,13 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
265			++++	++	++	++++		+++	Calc.: 363,13 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
266			++++	++	+++	+++		++	Calc.: 418,18 Encontrado: 419,2 $[M+H]^+$

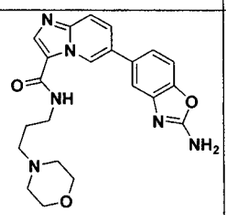
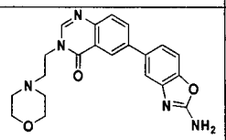
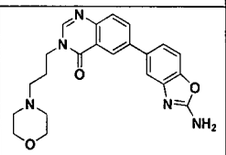
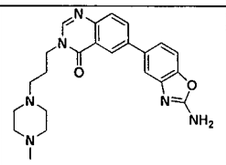
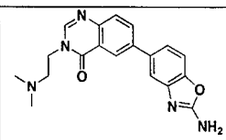
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
267		++	++++	++	+++	+++		+++	Calc.: 443,21 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
268			++++	++	++	+++		+++	Calc.: 443,21 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
269			++++	+++	+++	++		++	Calc.: 445,22 Encontrado: 446,2 $[M+H]^+$
270		++	++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 445,22 Encontrado: 446,2 $[M+H]^+$
271			+++	++	++	+			Calc.: 389,19

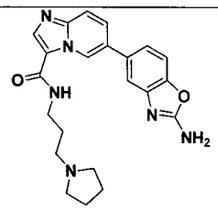
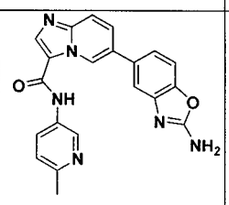
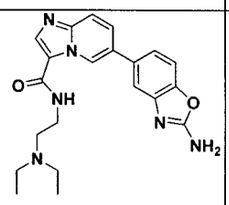
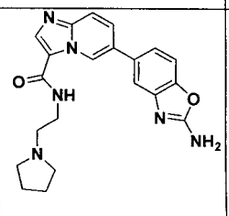
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 390,2 $[M+H]^+$
272			+++	++	+	++			Calc.: 336,12 Encontrado: 337,0 $[M+H]^+$
273		+++	++++	+	+	++		+++	Calc.: 402,18 Encontrado: 403,0 $[M+H]^+$
274		++	++++	++	++	++		+++	Calc.: 415,21 Encontrado: 416,2 $[M+H]^+$
275			++++	+++	+++	+++		+++	Calc.: 403,21 Encontrado: 404,

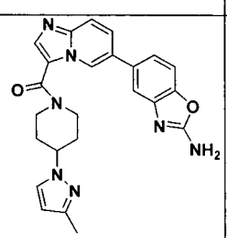
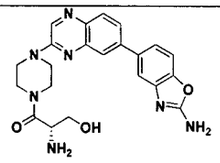
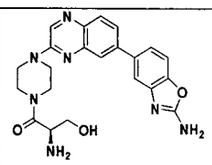
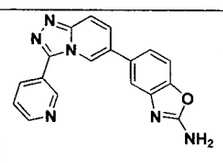
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
276		++	++++	++	+++	+++		+++	Calc.: 469,22 Encontrado: 470,2 $[M+H]^+$
277		++	++++	+++	++	+++		+++	Calc.: 374,15 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$
278			++++	+++	++	+++		+++	Calc.: 457,22 Encontrado: 458,2 $[M+H]^+$
279			++++	++	++	++		+++	Calc.: 459,24 Encontrado: 460,2 $[M+H]^+$

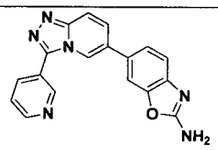
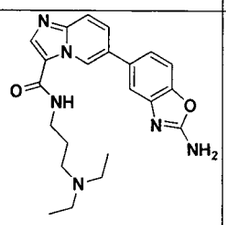
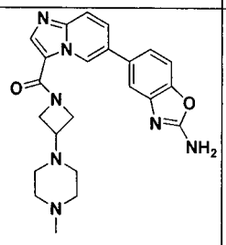
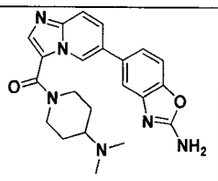
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
280			++	+	+	+			Calc.: 404,20 Encontrado: 405,2 $[M+H]^+$
281			+++	+	++	+			Calc.: 391,20 Encontrado: 392,2 $[M+H]^+$
282			+	+	+	+		+	Calc.: 364,13 Encontrado: 365,0 $[M+H]^+$
283			++++	+	+	+++		++	Calc.: 457,19 Encontrado: 458,0 $[M+H]^+$

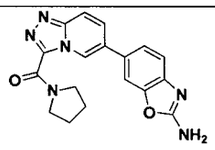
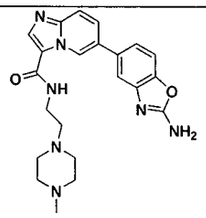
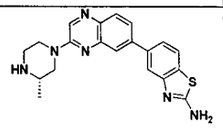
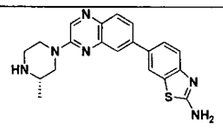
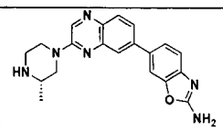
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
284			++++	++	++	+++		++	Calc.: 457,19 Encontrado: 458,0 $[M+H]^+$
285			++++	++	+++	+++		+++	Calc.: 471,24 Encontrado: 472,2 $[M+H]^+$
286			++++	+++	+++	++++		+++	Calc.: 443,21 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
287			++++	++	+++	+++		++	Calc.: 483,24 Encontrado: 484,2 $[M+H]^+$

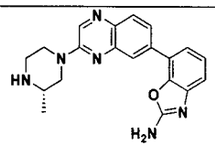
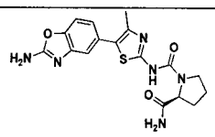
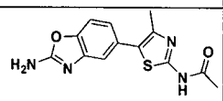
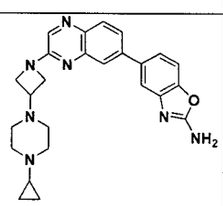
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
288			+++	+++	+++	++		++	Calc.: 420,19 Encontrado: 421,2 $[M+H]^+$
289			+++	++	+	+++			Calc.: 391,16 Encontrado: 392,0 $[M+H]^+$
290			+++	+	+	+			Calc.: 405,18 Encontrado: 406,2 $[M+H]^+$
291			+++	+	+	+			Calc.: 418,21 Encontrado: 419,0 $[M+H]^+$
292			++	+	+	+			Calc.: 349,15

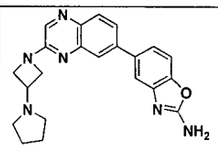
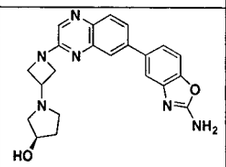
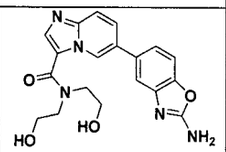
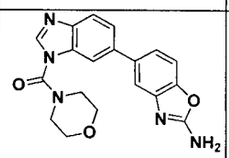
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 350,0 $[M+H]^+$
293			++++	+++	++++	+++		+++	Calc.: 404,20 Encontrado: 405,0 $[M+H]^+$
294			++++	+	++	++++		++	Calc.: 384,13 Encontrado: 385,0 $[M+H]^+$
295			+++	+++	+++	+++			Calc.: 392,20 Encontrado: 393,0 $[M+H]^+$
296			+++	++	+++	+			Calc.: 390,18 Encontrado:

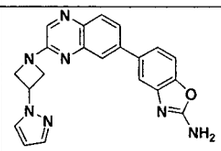
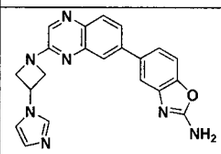
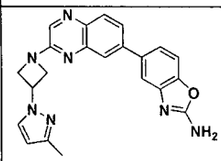
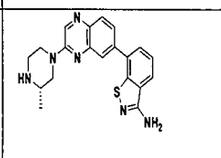
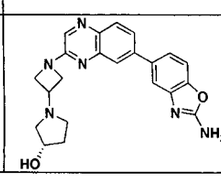
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									391,0 $[M+H]^+$
297			+++	+	+	++			Calc.: 441,19 Encontrado: 442,0 $[M+H]^+$
298		++	++++	+++	++	++		++	Calc.: 433,19 Encontrado: 434,0 $[M+H]^+$
299			++++	+++	++++	++++		+++	Calc.: 433,19 Encontrado: 434,0 $[M+H]^+$
300			++	++	+	+			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$

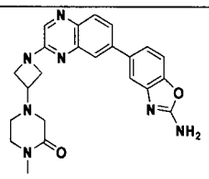
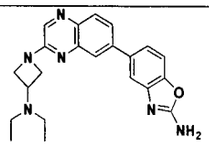
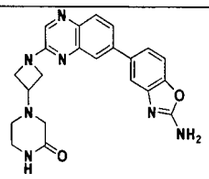
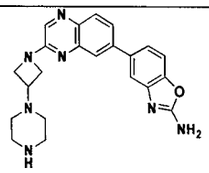
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
301			++	++	+	+			Calc.: 328,11 Encontrado: 329,0 $[M+H]^+$
302			+++	++	++++	++			Calc.: 406,21 Encontrado: 407,2 $[M+H]^+$
303		++	++++	+	++	+		+++	Calc.: 431,21 Encontrado: 432,2 $[M+H]^+$
304			+++	+	+	+			Calc.: 404,20 Encontrado: 405,2 $[M+H]^+$

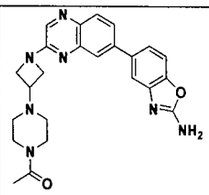
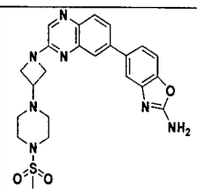
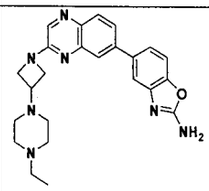
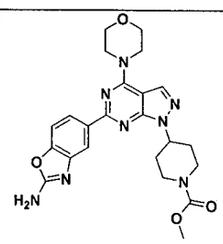
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
305			++	+	+	+			Calc.: 348,13 Encontrado: 349,0 $[M+H]^+$
306			++++	+++	+++	+++			Calc.: 419,21 Encontrado: 420,0 $[M+H]^+$
307			+++	+++	+	+			Calc.: 376,15 Encontrado: 377,0 $[M+H]^+$
308			+++	+++	+	++			Calc.: 376,15 Encontrado: 377,0 $[M+H]^+$
309			+++	+++	+	++			Calc.: 360,17

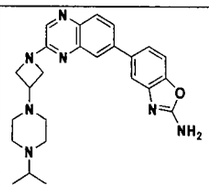
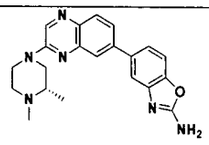
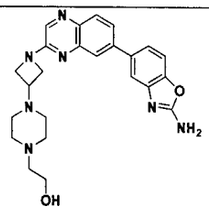
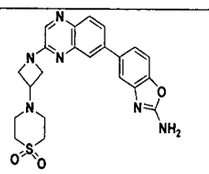
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
310			+	+	+	+			Calc.: 360,17 Encontrado: 361,2 $[M+H]^+$
311			+++	+	+	+			Calc.: 386,12 Encontrado: 387,0 $[M+H]^+$
312			+++	++	+++	++++			Calc.: 288,07 Encontrado: 289,0 $[M+H]^+$
313		++	++++	++	++	++			Calc.: 441,23 Encontrado: 442,

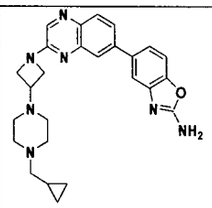
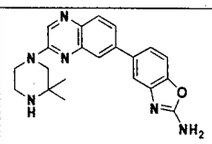
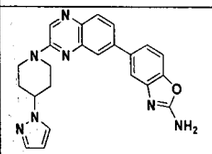
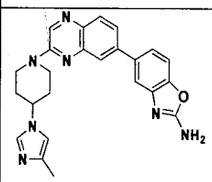
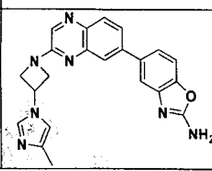
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									2 [M+H]$^+$
314			+++	++	++	++			Calc.: 386,19 Encontrado: 387,2 [M+H]$^+$
315		+++	++++	++	++	++			Calc.: 402,18 Encontrado: 403,2 [M+H]$^+$
316			+++	++	+	++			Calc.: 381,14 Encontrado: 382,0 [M+H]$^+$
317			+	+	+	+			Calc.: 363,13 Encontrado: 364,0 [M+H]$^+$

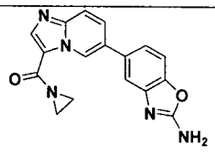
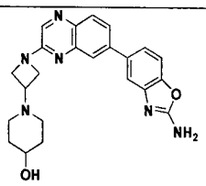
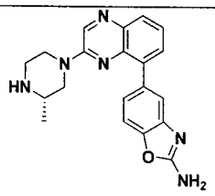
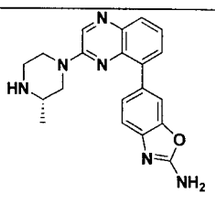
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
318		+++	++++	++	+	+++			Calc.: 383,15 Encontrado: 384,2 $[M+H]^+$
319			++++	+++	++	+++			Calc.: 383,15 Encontrado: 384,2 $[M+H]^+$
320		+	++++	++	++	++			Calc.: 397,17 Encontrado: 398,0 $[M+H]^+$
321			+	+	+	+			Calc.: 376,15 Encontrado: 377,0 $[M+H]^+$
322		+	++++	+++	++	+++			Calc.: 402,18

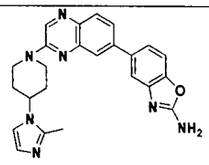
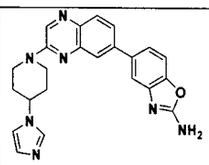
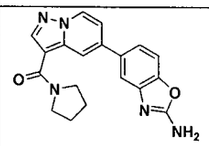
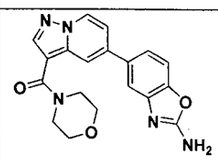
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 403,2 $[M+H]^+$
323		+	++++	++	++	+++			Calc.: 429,19 Encontrado: 430,2 $[M+H]^+$
324		+	++++	++	++	+++			Calc.: 388,20 Encontrado: 389,2 $[M+H]^+$
325			++++	+++	++	++++			Calc.: 415,18 Encontrado: 416,2 $[M+H]^+$
326		+	++++	+++	+++	+++			Calc.: 401,20 Encontrado:

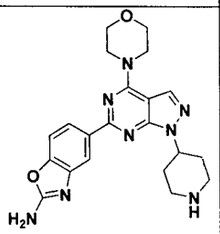
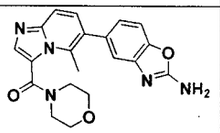
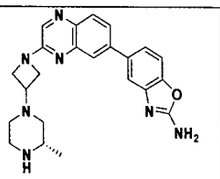
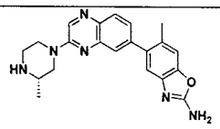
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									402,2 $[M+H]^+$
327		+	++++	++	+++	+++			Calc.: 443,21 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
328		+	++++	++	++	++			Calc.: 479,17 Encontrado: 480,2 $[M+H]^+$
329		+	++++	+++	+++	++			Calc.: 429,23 Encontrado: 430,2 $[M+H]^+$
330		+++	+++	++	+	+			Calc.: 478,21 Encontrado: 479,2 [M+H

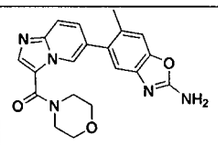
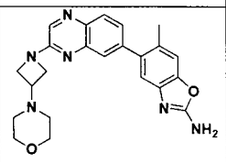
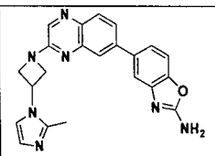
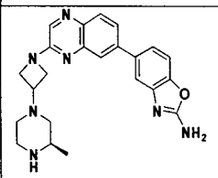
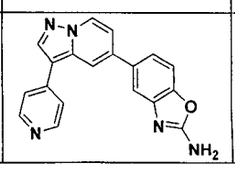
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									$]^+$
331		+	++++	++	++	++			Calc.: 443,24 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
332			+++	++++	++	+++			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
333		+	++++	++	+++	++		+++	Calc.: 445,22 Encontrado: 446,2 $[M+H]^+$
334			++++	++	++	++		+++	Calc.: 450,15 Encontrado: 451,0 $[M+H]^+$

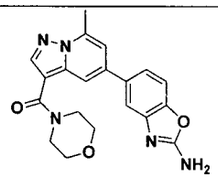
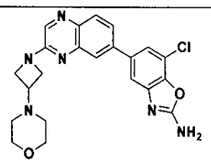
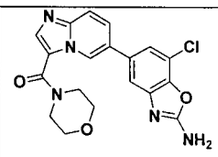
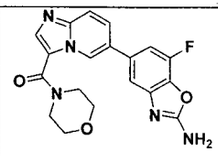
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
335		+	++++	++	++	+		+++	Calc.: 455,24 Encontrado: 456,2 $[M+H]^+$
336			+++	+++	++	+			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
337			++++	+	+	+++			Calc.: 411,18 Encontrado: 412,2 $[M+H]^+$
338			++++	++	++	++		++	Calc.: 425,20 Encontrado: 426,2 $[M+H]^+$
339			++++	+++	+++	+++			Calc.: 397,17

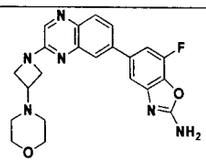
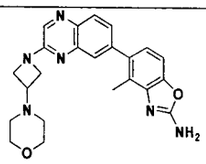
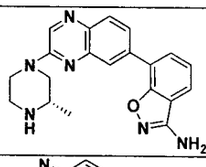
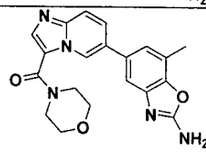
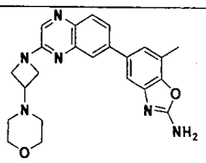
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 398,2 $[M+H]^+$
340			+++	+	+	+++			Calc.: 319,11 Encontrado: 320,2 $[M+H]^+$
341			+++	+	++	++		++	Calc.: 416,20 Encontrado: 417,2 $[M+H]^+$
342			+	+	+	+			Calc.: 360,17 Encontrado: 361,2 $[M+H]^+$
343			+	++	+	+			Calc.: 360,17 Encontrado:

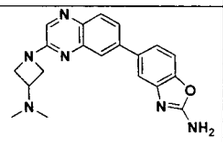
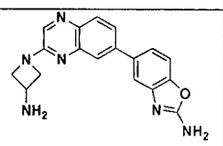
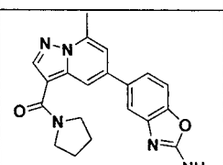
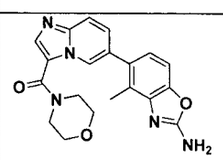
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									361,2 $[M+H]^+$
344			++++	++	+++	++			Calc.: 425,20 Encontrado: 426,2 $[M+H]^+$
345		++	++++	+++	+++	+++			Calc.: 411,18 Encontrado: 412,2 $[M+H]^+$
346			++++	++	+	+++			Calc.: 347,14 Encontrado: 348,2 $[M+H]^+$
347			+++	++	+	+++			Calc.: 363,13 Encontrado: 364,2 $[M+H]^+$

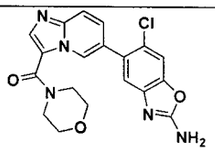
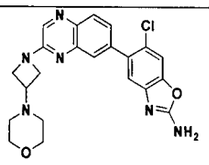
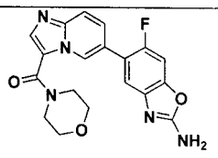
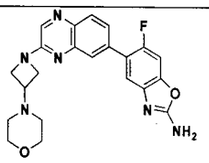
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
348		+++	+++	++++	++	+++			Calc.: 420,20 Encontrado: 421,2 $[M+H]^+$
349			+	+	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
350		+	++++	++	++	+			Calc.: 415,21 Encontrado: 416,2 $[M+H]^+$
351			++	+++	+	+			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,0 $[M+H]^+$

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
352			+	+	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
353		+	++	+	+	+			Calc.: 416,20 Encontrado: 417,2 $[M+H]^+$
354		++	++++	++	++	++		+++	Calc.: 397,17 Encontrado: 398,0 $[M+H]^+$
355			++++	++	+++	++		+++	Calc.: 415,21 Encontrado: 416,2 $[M+H]^+$
356			++++	++++	++++	++++		+++	Calc.: 327,11

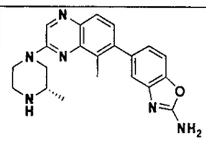
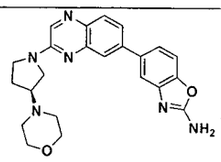
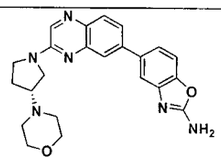
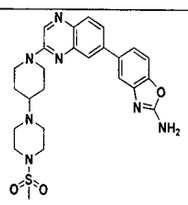
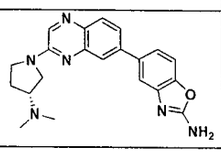
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 328,2 $[M+H]^+$
357			+++	++	++	+++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
358			++++	+++	+++	+++			Calc.: 436,14 Encontrado: 437,0 $[M+H]^+$
359			++++	+++	++	++++			Calc.: 397,09 Encontrado: 398,0 $[M+H]^+$
360			++++	+++	++	++++			Calc.: 381,12 Encontrado: 382,

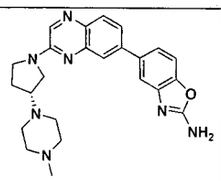
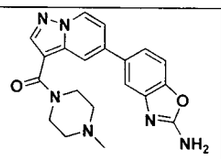
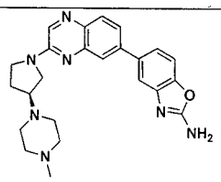
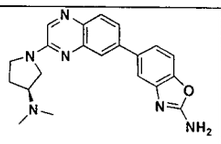
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									0 $[M+H]^+$
361			++++	+++	++	+++			Calc.: 420,17 Encontrado: 421,0 $[M+H]^+$
362			+	+	+	+			Calc.: 416,20 Encontrado: 417,0 $[M+H]^+$
363			+	+	+	+			
364			+++	++	+	+++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$
365			++	++	++	++			Calc.: 416,20 Encontrado:

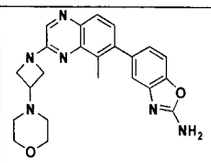
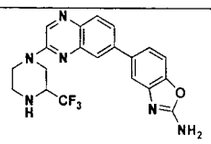
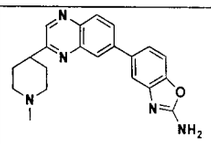
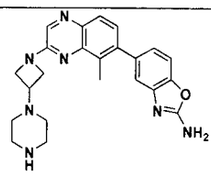
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									417,0 $[M+H]^+$
366			++++	++	+	++			Calc.: 360,17 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
367			+++	+++	++	+++			Calc.: 332,14 Encontrado: 333,0 $[M+H]^+$
368			++++	++	+++	+++			Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
369			+	+	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,0 $[M+H]^+$

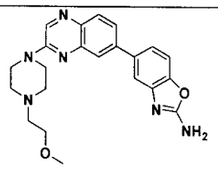
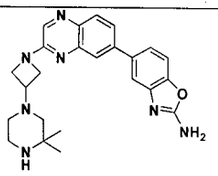
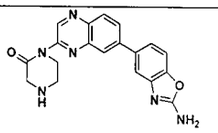
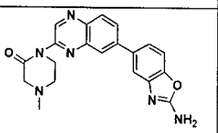
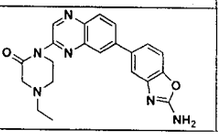
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
370			++	+	+	+			Calc.: 397,09 Encontrado: 398,0 $[M+H]^+$
371			+++	++	+	+			Calc.: 436,14 Encontrado: 437,0 $[M+H]^+$
372			+++	++	++	++			Calc.: 381,12 Encontrado: 382,2 $[M+H]^+$
373		+	++++	++	++	++			Calc.: 420,17 Encontrado: 421,2 $[M+H]^+$

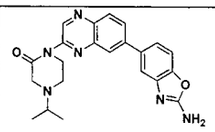
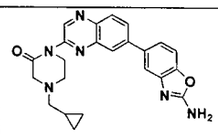
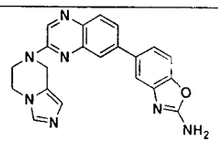
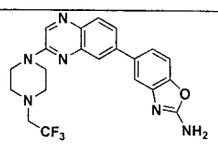
372

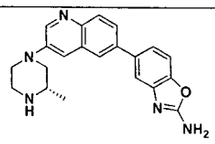
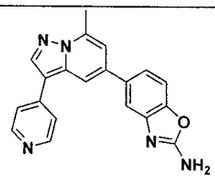
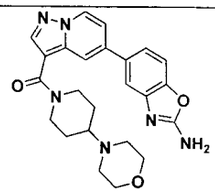
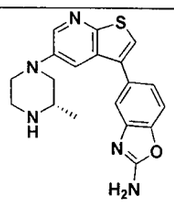
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
374			+++	++++	++	+			Calc.: 374,19 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
375			+++	++	+++	+++			Calc.: 416,20 Encontrado: 417,2 $[M+H]^+$
376			++++	++	++	++++			Calc.: 416,20 Encontrado: 417,2 $[M+H]^+$
377		++	++++	++	++	+++			Calc.: 507,21 Encontrado: 508,2 $[M+H]^+$
378		++	++++	++++	++	++			Calc.: 374,19

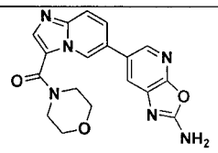
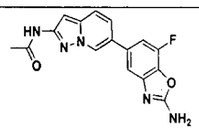
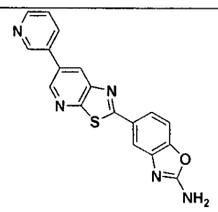
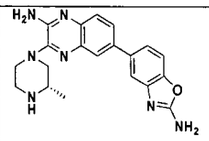
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
379		++	++++	+++	++	+			Calc.: 429,23 Encontrado: 430,2 $[M+H]^+$
380			+++	++	+	++			Calc.: 376,16 Encontrado: 377,0 $[M+H]^+$
381			++++	+++	++	++			Calc.: 429,23 Encontrado: 430,2 $[M+H]^+$
382			++++	+++	++	+++			Calc.: 374,19 Encontrado:

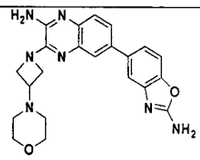
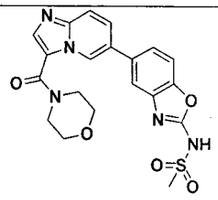
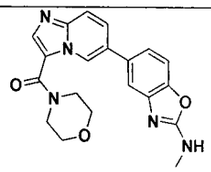
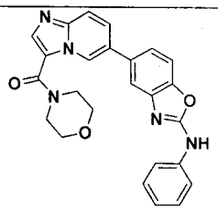
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									375,20 $[M+H]^+$
383			+++	+	+	+			Calc.: 416,20 Encontrado: 417,2 $[M+H]^+$
384		+++	++++	+++	++	+++			Calc.: 414,14 Encontrado: 415,2 $[M+H]^+$
385			++++	++	+	+			Calc.: 359,17 Encontrado: 360,2 $[M+H]^+$
386			++++	+	+				Calc.: 415,21 Encontrado: 416,2 $[M+H]^+$

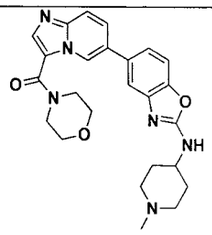
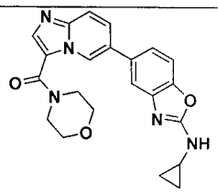
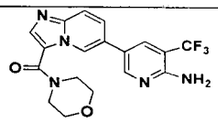
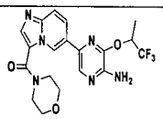
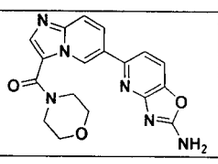
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
387			++++	+++	+	+++			Calc.: 404,20 Encontrado: 405,2 $[M+H]^+$
388		+++ +	++++	+++	+++	+++			Calc.: 429,23 Encontrado: 430,2 $[M+H]^+$
389			+++	+	+	++			Calc.: 360,13 Encontrado: 361,0 $[M+H]^+$
390			+++	+	+	++			Calc.: 374,15 Encontrado: 375,2 $[M+H]^+$
391			++	+	+	+			Calc.: 388,

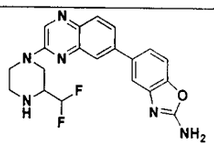
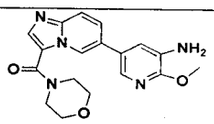
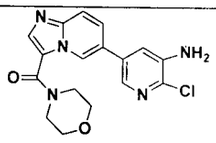
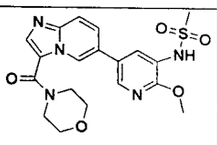
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									16 Encontrado: 389,2 $[M+H]^+$
392			+	+	+	+			Calc.: 402,18 Encontrado: 403,2 $[M+H]^+$
393			++	+	+	+			Calc.: 414,18 Encontrado: 415,2 $[M+H]^+$
394			++++	++++	+++	++++			Calc.: 383,15 Encontrado: 384,2 $[M+H]^+$
395			++++	+	+	++++			Calc.: 428,16 Encontrado:

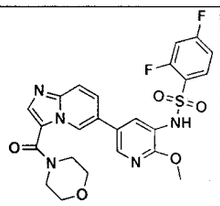
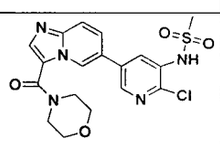
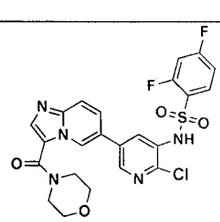
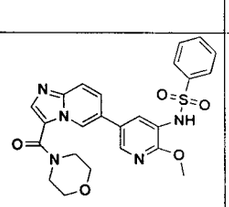
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									429,2 $[M+H]^+$
396			++++	++++	+	++			Calc.: 359,17 Encontrado: 360,2 $[M+H]^+$
397			++++	+++	+++	++++			Calc.: 341,13 Encontrado: 342,2 $[M+H]^+$
398			+++	++	++	++			Calc.: 446,21 Encontrado: 447,2 $[M+H]^+$
399			+	+	+	+			Calc.: 365,13 Encontrado: 366,2 [M+H

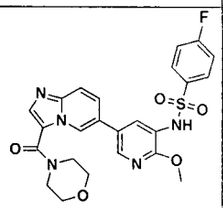
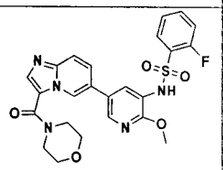
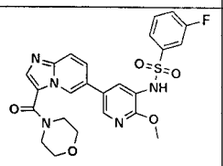
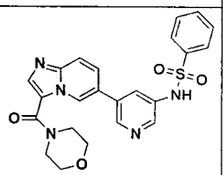
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									$]^+$
400			++++	++	+	++			Calc.: 364,13 Encontrado: 365,2 $[M+H]^+$
401			+	+	+	++			Calc.: 325,10 Encontrado: 326,0 $[M+H]^+$
402			+	+	+	+			Calc.: 345,07 Encontrado: 346,0 $[M+H]^+$
403			++	+	+	+			Calc.: 375,18 Encontrado: 376,2 $[M+H]^+$

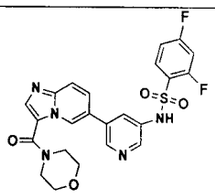
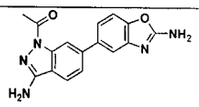
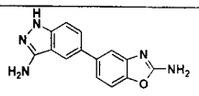
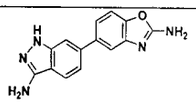
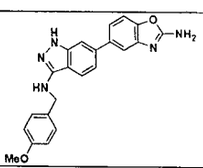
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
404			+	+	+	+			Calc.: 417,19 Encontrado: 418,2 $[M+H]^+$
405			+	+	+	+			Calc.: 441,11 Encontrado: 442,0 $[M+H]^+$
406			++	++	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
407			+	++	+	+			Calc.: 439,16 Encontrado: 440,2 $[M+H]^+$

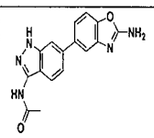
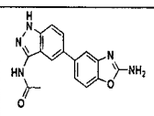
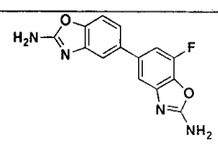
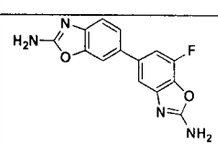
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
408			+	+	+	+			Calc.: 460,22 Encontrado: 461,2 $[M+H]^+$
409			++	+	+	+			Calc.: 403,16 Encontrado: 404,2 $[M+H]^+$
410			++	+	+	+			Calc.: 391,13 Encontrado: 392,0 $[M+H]^+$
411			++++	++	++	+++			Calc.: 436,15 Encontrado: 437,2 $[M+H]^+$
412			++	+	+	+			Calc.: 364,13

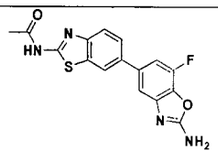
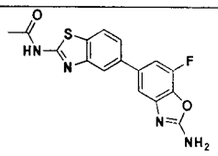
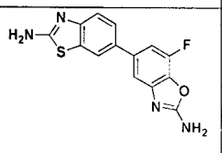
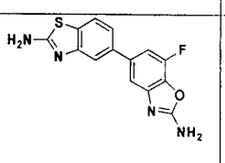
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM) *	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 365,0 $[M+H]^+$
413			++++	+++	++	+++			Calc.: 396,15 Encontrado: 397,2 $[M+H]^+$
414			++	+	+	+			Calc.: 353,15 Encontrado: 354,2 $[M+H]^+$
415			++	+	+	+			Calc.: 357,10 Encontrado: 358,0 $[M+H]^+$
416			++++	++	++	+++			Calc.: 431,13 Encontrado:

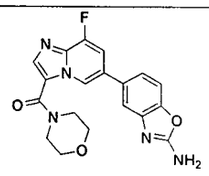
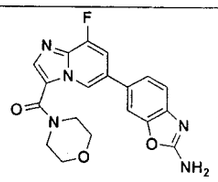
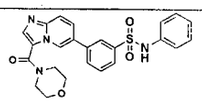
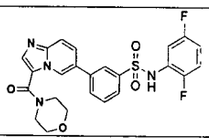
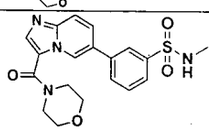
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									432,0 $[M+H]^+$
417		+++	++++	++++	++++	++++			Calc.: 529,12 Encontrado: 530,0 $[M+H]^+$
418		+++ +	++++	++++	++++	++++			Calc.: 435,08 Encontrado: 436,0 $[M+H]^+$
419		+++	++++	++++	++++	++++			Calc.: 533,07 Encontrado: 534,0 $[M+H]^+$
420			++++	+	+++	+++			Calc.: 493,14 Encontrado: 494,2 $[M+H]^+$

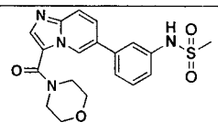
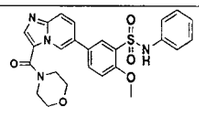
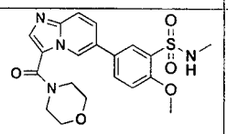
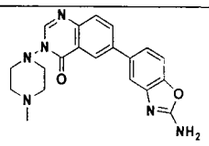
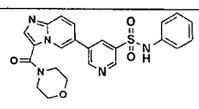
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
421			++++	+++	++++	++++			Calc.: 511,13 Encontrado: 512,0 $[M+H]^+$
422			++++	++	+++	++++			Calc.: 511,13 Encontrado: 512,0 $[M+H]^+$
423			++++	+++	++++	++++			Calc.: 511,13 Encontrado: 512,0 $[M+H]^+$
424			+++	+	++	+++			Calc.: 463,51 Encontrado: 464,0 $[M+H]^+$

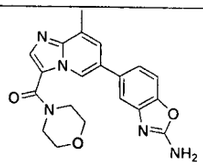
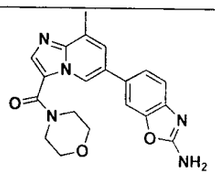
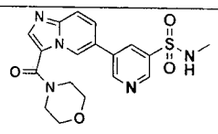
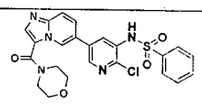
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
425			++++	+	+++	++++			Calc.: 499,49 Encontrado: 500,0 $[M+H]^+$
426			+	+	+	+			Calc.: 307,11 Encontrado: 308,0 $[M+H]^+$
427			+	+	+	+			Calc.: 265,27 Encontrado: 266,0 $[M+H]^+$
428			++	++	+	+++			Calc.: 265,10 Encontrado: 266,0 $[M+H]^+$
429			+	+	+	+			Calc.: 385,15

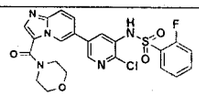
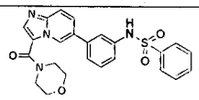
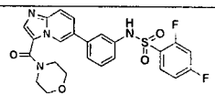
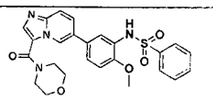
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 386,2 $[M+H]^+$
430			++	++	+	++			Calc.: 307,11 Encontrado: 308,0 $[M+H]^+$
431			+	+	+	+			Calc.: 307,11 Encontrado: 308,0 $[M+H]^+$
432			++	+++	+	++++			Calc.: 284,07 Encontrado: 285,0 $[M+H]^+$
433			+++	+++	++	++++			Calc.: 284,07 Encontrado:

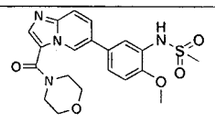
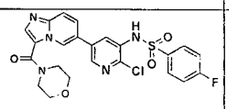
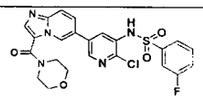
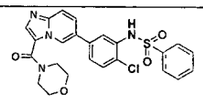
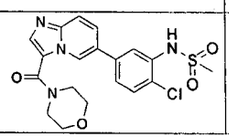
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									285,2 [M+H]$^+$
434			++++	++++	++++	++++			Calc.: 342,06 Encontrado: 343,0 [M+H]$^+$
435			++	++	+	++++			Calc.: 342,06 Encontrado: 343,0 [M+H]$^+$
436			++++	++++	+++	++++			Calc.: 300,05 Encontrado: 301,1 [M+H]$^+$
437			++	+++	+	+++			Calc.: 300,05 Encontrado: 301,2 [M+H]$^+$

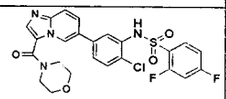
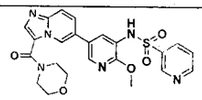
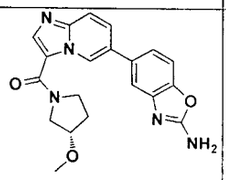
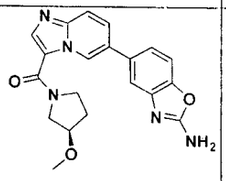
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
438			++	+	+	+			Calc.: 381,12 Encontrado: 382,2 $[M+H]^+$
439			++	+	+	+			Calc.: 381,12 Encontrado: 382,2 $[M+H]^+$
440			+	+	+	+			Calc.: 462,14 Encontrado: 463,0 $[M+H]^+$
441			+	+	+	+			
442			+	+	+	+			Calc.: 400,12 Encontrado: 401,0 $[M+H]^+$

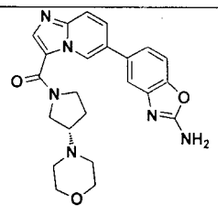
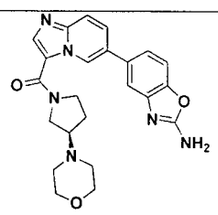
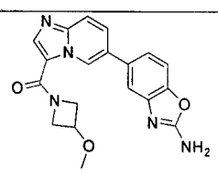
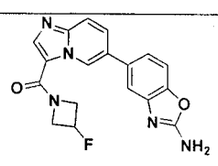
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
443			+	+	+	+			Calc.: 400,12 Encontrado: 401,2 $[M+H]^+$
444			++	+	+	+			Calc.: 492,15 Encontrado: 493,0 $[M+H]^+$
445			+	+	+	+			Calc.: 430,13 Encontrado: 431,0 $[M+H]^+$
446			+++	+	+	+			Calc.: 376,16 Encontrado: 377,2 $[M+H]^+$
447			++	+	+	+			Calc.: 463,13

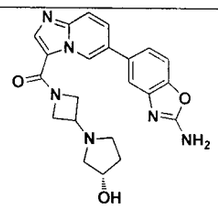
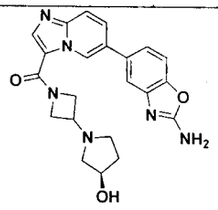
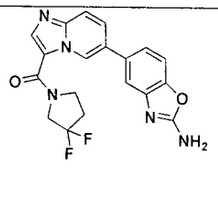
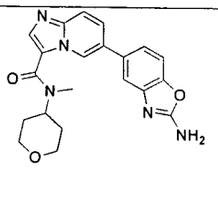
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 464,0 $[M+H]^+$
448			+++	+	+	++			Calc.: 377,40 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
449			+++	+++	+	++++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
450			++	+	+	+			Calc.: 401,12 Encontrado: 402,2 $[M+H]^+$
451			++++	+++	++++	++++	+++		Calc.: 497,95 Encontrado:

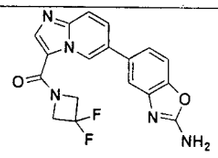
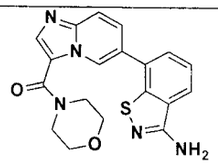
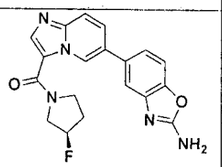
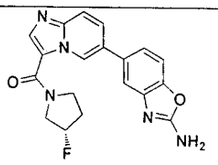
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									498,0 $[M]^+$
452			++++	+++	++++	++++	++		Calc.: 515,08 Encontrado: 516,0 $[M+H]^+$
453			++	+	+	++			Calc.: 462,14 Encontrado: 463,0 $[M+H]^+$
454			++	+	++	++			Calc.: 498,12 Encontrado: 499,0 $[M+H]^+$
455			++	+	+	++			Calc.: 492,15 Encontrado: 493,2 $[M+H]^+$

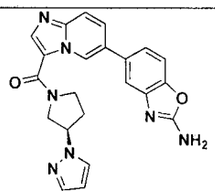
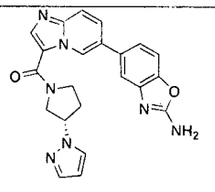
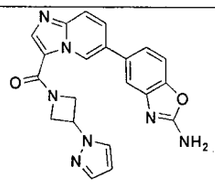
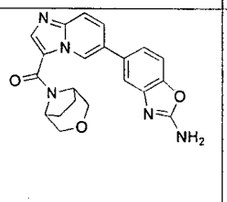
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
456			+	+	+	+			Calc.: 430,13 Encontrado: 431,0 $[M+H]^+$
457			++++	++++	++++	++++	+++		Calc.: 515,08 Encontrado: 516,0 $[M+H]^+$
458			++++	++++	++++	++++	+++		Calc.: 515,08 Encontrado: 516,0 $[M+H]^+$
459			+++	+	+	+++			Calc.: 496,10 Encontrado: 497,0 $[M+H]^+$
460			++	+	+	+			Calc.: 434,

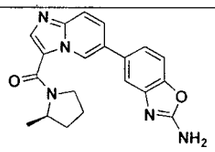
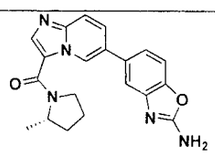
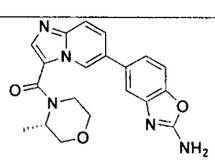
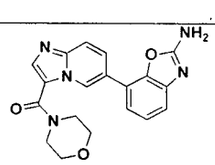
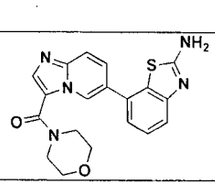
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									08 Encontrado: 435,0 $[M+H]^+$
461			+++	++	++	+++			Calc.: 532,08 Encontrado: 533,0 $[M+H]^+$
462			++++	++++	++++	++++	+++		Calc.: 494,14 Encontrado: 495,0 $[M+H]^+$
463			++++	++	++	+++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
464			++++	+	+	+++	++		Calc.: 377,15 Encontrado:

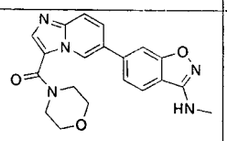
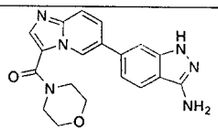
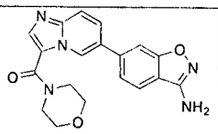
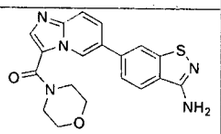
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									378,2 $[M+H]^+$
465			++++	+	+	+++			Calc.: 432,19 Encontrado: 433,2 $[M+H]^+$
466			+++	++	++	+++			Calc.: 432,19 Encontrado: 433,2 $[M+H]^+$
467			++++	++	++	++++	+++		Calc.: 363,13 Encontrado: 364,0 $[M+H]^+$
468			++++	++	+	++++			Calc.: 351,11 Encontrado: 352,2 $[M+H]^+$

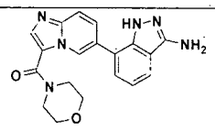
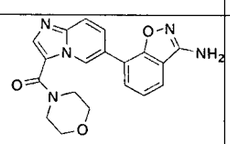
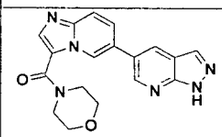
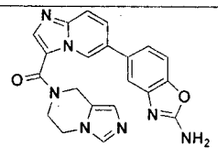
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
469			++++	++	++	+++	++		Calc.: 418,18 Encontrado: 419,2 $[M+H]^+$
470			++++	++	++	+++	++		Calc.: 418,18 Encontrado: 419,2 $[M+H]^+$
471			++++	+	+	++++	++		Calc.: 383,12 Encontrado: 384,2 $[M+H]^+$
472			++++	++	++	+++	++		Calc.: 391,16 Encontrado: 392,2 $[M+H]^+$

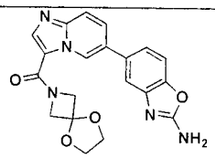
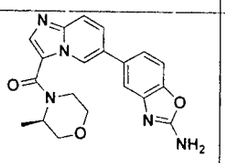
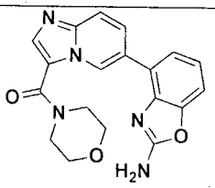
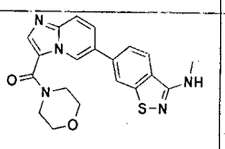
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
473			++++	+	+	++++	+++		Calc.: 369,10 Encontrado: 370,0 $[M+H]^+$
474			++	+	+	+			Calc.: 379,11 Encontrado: 380,2 $[M+H]^+$
475			++++	+	++	++++			Calc.: 365,13 Encontrado: 366,2 $[M+H]^+$
476			++++	+	+	++++			Calc.: 365,13 Encontrado: 366,2 $[M+H]^+$

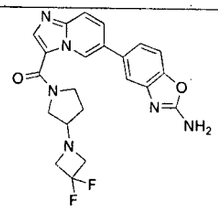
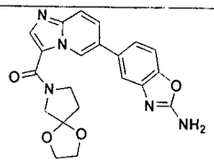
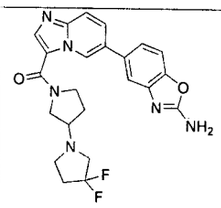
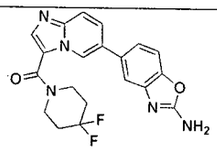
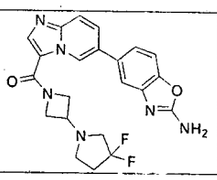
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
477			++++	+	++	+++			Calc.: 413,16 Encontrado: 414,2 $[M+H]^+$
478			++++	++	+++	+++	+++		Calc.: 413,16 Encontrado: 414,2 $[M+H]^+$
479			++++	+	++	+++			Calc.: 399,14 Encontrado: 400,2 $[M+H]^+$
480			++++	+	++	+++	+++		Calc.: 389,15 Encontrado: 390,2 $[M+H]^+$

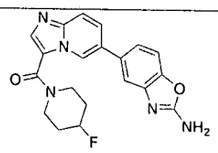
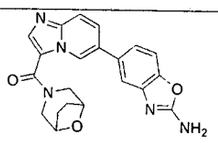
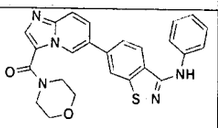
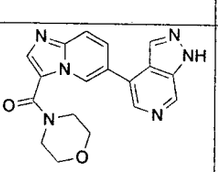
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
481			++++	++	++	+++			Calc.: 361,15 Encontrado: 362,0 $[M+H]^+$
482			++++	+	++	+++			Calc.: 361,15 Encontrado: 362,2 $[M+H]^+$
483			++++	++	+	++	++		Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
484			+++	+	+	+			Calc.: 363,13 Encontrado: 364,2 $[M+H]^+$
485			++	+	+	+			Calc.: 379,11

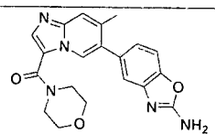
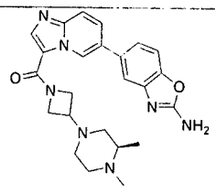
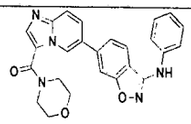
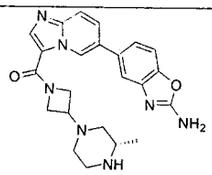
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 380,2 $[M+H]^+$
486			++	+	+	++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
487			+	+	+	+			Calc.: 362,15 Encontrado: 363,2 $[M+H]^+$
488			+	+	+	+			Calc.: 363,13 Encontrado: 364,2 $[M+H]^+$
489			++	+	+	+			Calc.: 379,11 Encontrado:

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									380,0 $[M+H]^+$
490			+	+	+	+			Calc.: 362,15 Encontrado: 363,0 $[M+H]^+$
491			+	+	+	+			Calc.: 363,13 Encontrado: 364,2 $[M+H]^+$
492			+++	++	++	++			Calc.: 348,13 Encontrado: 349,2 $[M+H]^+$
493			++++	+++	+	++			Calc.: 399,14 Encontrado: 400,0 $[M+H]^+$

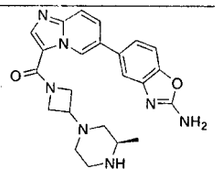
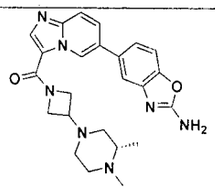
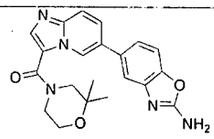
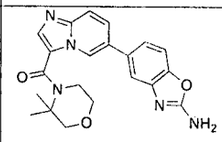
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
494			++++	++	+	+++			Calc.: 391,13 Encontrado: 392,0 $[M+H]^+$
495			++++	++	+	+++			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
496			+++	++	+	++			Calc.: 363,13 Encontrado: 364,2 $[M+H]^+$
497			+	+	+	+			Calc.: 393,13 Encontrado: 394,0 $[M+H]^+$

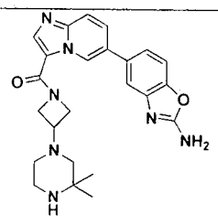
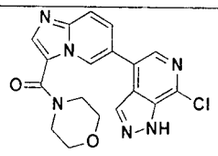
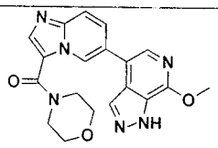
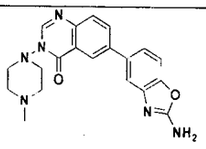
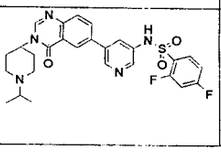
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
498			+++	+	+	++			Calc.: 438,16 Encontrado: 439,0 $[M+H]^+$
499			+++	+	+	++			Calc.: 405,14 Encontrado: 406,0 $[M+H]^+$
500			+++	+	++	++			Calc.: 452,18 Encontrado: 452,2 $[M+H]^+$
501			+++	+	+	++			Calc.: 397,14 Encontrado: 398,0 $[M+H]^+$
502			++++	+	++	+++			Calc.: 438,16

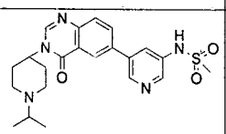
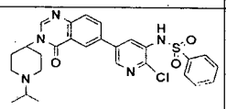
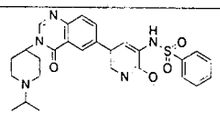
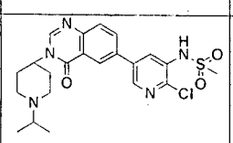
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 439,2 $[M+H]^+$
503			+++	+	+	++++			Calc.: 379,14 Encontrado: 380,2 $[M+H]^+$
504			+++	++	+	++++			Calc.: 389,15 Encontrado: 390,2
505			+	+	+	+			Calc.: 455,14 Encontrado: 456,0 $[M+H]^+$
506			++++	+	+	+			Calc.: 348,13 Encontrado: 349,2

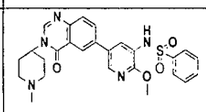
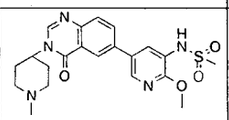
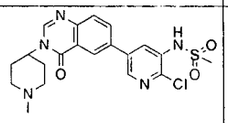
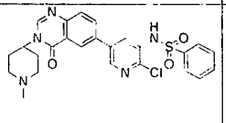
	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									$[M+H]^+$
507			+	+	+	+			Calc.: 377,15 Encontrado: 378,2 $[M+H]^+$
508			++++	++	+++	++	+++		Calc.: 445,22 Encontrado: 446,2 $[M+H]^+$
509			+	+	+	+			Calc.: 439,16 Encontrado: 440,0 $[M+H]^+$
510			++++	++	+++	++	++		Calc.: 431,21 Encontrado: 432,2 $[M+H]^+$

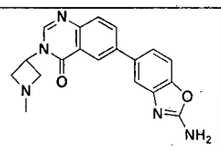
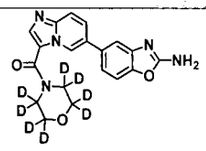
404

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
511			++++	++	+++	++	++		Calc.: 431,21 Encontrado: 432,2 $[M+H]^+$
512			++++	++	+++	++	+++		Calc.: 445,22 Encontrado: 446,2 $[M+H]^+$
513			+++	+	+	++			Calc.: 391,16 Encontrado: 392,2 $[M+H]^+$
514			+++	+	+	+			Calc.: 391,16 Encontrado: 392,2 $[M+H]^+$

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
515			++++	++	++++	+++	+++		Calc.: 445,22 Encontrado: 446,2 $[M+H]^+$
516			+++	+	+	+			Calc.: 382,09 Encontrado: 383,2 $[M+H]^+$
517			+++	+	++	++			Calc.: 378,14 Encontrado: 379,2 $[M+H]^+$
518			+++	+	+	+			Calc.: 376,16 Encontrado: 377,2 $[M+H]^+$
519			+++	++	++	+++			Calc.: 539,18

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									Encontrado: 540,2 $[M+H]^+$
520			+	+	+	+			Calc.: 441,18 Encontrado: 442,2 $[M+H]^+$
521			++++	++++	++++	+++			Calc.: 537,16 Encontrado: 538,0 $[M+H]^+$
522			++++	++++	++++	++++	+++		Calc.: 533,21 Encontrado: 534,2 $[M+H]^+$
523			++++	+++	++++	++++	++		Calc.: 475,14 Encontrado:

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
									476,2 $[M+H]^+$
524			++++	++++	++++	+++	+++		Calc.: 505,18 Encontrado: 506,2 $[M+H]^+$
525			++++	+++	++++	++			Calc.: 443,16 Encontrado: 444,2 $[M+H]^+$
526			++++	++	+++	+	++		Calc.: 447,11 Encontrado: 448,0 $[M+H]^+$
527			++++	++++	++++	+++			Calc.: 509,13 Encontrado: 510,2 $[M+H]^+$

	Estructura	mTORC CI50 (nM)	PI3K α CI50 (nM)	PI3K β CI50 (nM)	PI3K δ CI50 (nM)	PI3K γ CI50 (nM)	Proliferación de PC3 (nM)*	Proliferación de T47D (nM)	Caracterización de masa
528			+++	++	+	+			Calc.: 347,14 Encontrado: 348,2 $[M+H]^+$
529			+++	+	+	++			Calc.: 371,18 Encontrado: 372,2 $[M+H]^+$

*A partir del compuesto 438, los datos de proliferación se obtuvieron usando una línea celular MDA-MB-361.

Ejemplo 5: Ensayos de expresión e inhibición de p110α/p85α, p110β/p85α, p110δ/p85α y p110γ:

[00395] Se encuentran disponibles en el mercado kits o sistemas para someter a ensayo las actividades de PI3-K. Los kits disponibles comercialmente se pueden usar para la detección de inhibidores y/o agonistas de las PI3-K, incluyendo, a modo no taxativo, PI 3-quinasa α, β, δ y γ. Un sistema ejemplar es el ensayo de PI 3-Quinasa (humana) HTRF™ de Upstate. El ensayo se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos sugeridos por el fabricante. Brevemente, es un ensayo FRET en tiempo resuelto que mide indirectamente el producto PIP3 formado por la actividad de

una PI3-K. La reacción de la quinasa se realiza en una placa de microtitulación (por ejemplo, una placa de microtitulación de 384 pocillos). El volumen total de la reacción es aproximadamente 20ul por pocillo. En el primer paso, cada pocillo recibe 2ul del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido al 20% dando como resultado una concentración final de DMSO al 2%. A continuación, se añaden aproximadamente 14,5ul de una mezcla de quinasa/PIP2 (diluida en solución amortiguadora de reacción 1X) por pocillo hasta obtener una concentración final de 0,25-0,3ug/ml de quinasa y PIP2 10μM. La placa se sella y se incuba por 15 minutos a temperatura ambiente. Para comenzar la reacción, se añade 3,5ul de ATP (diluido en solución amortiguadora de reacción 1X) por pocillo hasta obtener una concentración final de ATP 10μM. La placa se sella y se incuba por 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe con la adición de 5ul de solución de interrupción por pocillo y luego se agrega 5ul de mezcla de detección por pocillo. La placa se sella, se incuba por 1 hora a temperatura ambiente y luego se lee en un lector de placa adecuado. Se analizan los datos y se generan las CI50 usando GraphPad Prism 5. La figura 1 muestra los resultados de un ejemplo de análisis de actividades de la quinasa. Para PI3K α, β, δ y γ, se proporciona la concentración nM del inhibidor para alcanzar la CI50. La inhibición de PI3K α a concentraciones menores que las de β, δ y γ ofrece pruebas de la especificidad dentro de este grupo de quinasas. Se pueden usar ensayos similares y otros conocidos en la técnica para medir la inhibición porcentual

de otras quinasas, incluyendo, a modo no taxativo, las quinasas PI3K clase II, fosfoinositida 4-quinasas (PI3K) y fosfoinositida 5-quinasas (PI5K). La figura 1 proporciona un análisis de la inhibición porcentual a una concentración de 1000nM del mismo compuesto, el compuesto 54, incluyendo quinasas PDK clase II PI3K2C β y PI3KC2 γ; la PI4K PI4K β; y las PI5 PI5K1 α, PI5K1C, PI5k2 β y PI5K2C. También se proporciona la inhibición porcentual y la CI50 para las quinasas DYRK1A, HIPK3 y CLK1. Los resultados indicados en la figura 1 muestran el grado relativo de especificidad del compuesto 54.

Ejemplo 6: Ensayos de expresión e inhibición de Abl

[00396] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa Abl se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo por triplicado contra Abl recombinante de longitud completa o Abl (T315I) (Upstate) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP), y BSA 0,5 mg/mL. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminan colocándolas en hojas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 7: Ensayos de expresión e inhibición de Hck

[00397] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa Hck se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo por triplicado contra Hck recombinante de longitud completa en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP), y BSA 0,5 mg/mL. El sustrato de péptido optimizado de las quinasas de la familia Src EIYGEFKKK se usa como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminan colocándolas en hojas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 8: Ensayos de expresión e inhibición del receptor de insulina (IR)

[00398] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa del receptor IR se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo por triplicado contra el dominio quinasa del receptor de insulina recombinante (Upstate) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP), y BSA 0,5 mg/mL. Se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre

nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 9: Ensayos de expresión e inhibición de Src

[00399] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa Src se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo por triplicado contra Src recombinante de longitud completa o Src (T338I) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP), y BSA 0,5 mg/mL. El sustrato de péptido optimizado de las quinasas de la familia Src EIYGEFKKK se usa como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminan colocándolas en hojas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 10: Ensayos de expresión e inhibición de DNA-PK (DNAK)

[00400] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa DNAK se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. La DNA-PK se puede comprar de Promega y se puede someter a ensayo usando el sistema de ensayo DNA-PK (Promega) de acuerdo con las

instrucciones del fabricante.

Ejemplo 11: Ensayos de expresión e inhibición de mTOR

[00401] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra mTOR se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra mTOR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1mM, $MgCl_2$ 10 mM, Tween al 0,01% 2.5 mM, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. Se usa PHAS-1/4EBP1 recombinante de rata (Calbiochem; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

[00402] Se encuentran disponibles en el mercado otros kits o sistemas para someter a ensayo la actividad de mTOR. Por ejemplo, se puede usar el ensayo LanthaScreen™ Kinase de Invitrogen para someter a prueba los inhibidores de mTOR descritos en la presente. Este ensayo es una plataforma FRET en tiempo resuelto que mide la fosforilación de 4EBP1 etiquetado con GFP mediante la mTOR quinasa. La reacción de quinasa se lleva a cabo en una placa de microtitulación blanca de 384 pocillos. El volumen total de la reacción es 20ul por pocillo y la composición amortiguadora de la reacción es HEPES 50mM pH 7,5, polisorbato 20 al 0,01%, EGTA 1mM, $MnCl_2$ 10mM y DTT 2mM. En el primer paso, cada

pocillo recibe 2ul del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido al 20% dando como resultado una concentración final de DMSO al 2%. A continuación, se agregan 8ul de mTOR diluido en solución amortiguadora de reacción por pocillo hasta obtener una concentración final de 60ng/ml. Para iniciar la reacción, se agrega 10ul de una mezcla ATP/GFP-4EBP1 (diluida en solución amortiguadora de reacción) por pocillo hasta obtener una concentración final de ATP 10µM y GFP-4EBP1 0,5µM. La placa se sella y se incuba por 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe al añadir 10ul por pocillo de una mezcla de anticuerpo Tb-anti-pT46 4EBP1/EDTA (diluido en solución amortiguadora de TR-FRET) hasta obtener una concentración final de anticuerpo 1,3nM y EDTA 6,7mM. La placa se sella, se incuba por 1 hora a temperatura ambiente y luego se lee en un lector de placa configurado para LanthaScreen™ TR-FRET. Se analizan los datos y se generan las CI50 usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 12: Ensayos de expresión e inhibición del receptor de crecimiento endotelial vascular

[00403] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra el receptor VEGF se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa del receptor KDR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, BME al 0,1%, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. Se

usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 13: Ensayos de expresión e inhibición del receptor de efrina B4 (EphB4)

[00404] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra EphB4 se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa del receptor de efrina B4 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, BME al 0,1%, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. Se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 14: Ensayos de expresión e inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

[00405] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa EGFR se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos

descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa del receptor EGF recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, BME al 0,1%, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. Se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 15: Ensayos de expresión e inhibición de KIT

[00406] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa KIT se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa KIT recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1mM, $MnCl_2$ 10mM, ATP 10 mM (2,5 mCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 mg/mL. Se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 16: Ensayos de expresión e inhibición de RET

[00407] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno

o más compuestos de la presente invención contra la quinasa RET se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa RET recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2,5mM, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminan colocándolas en hojas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 17: Ensayos de expresión e inhibición del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR)

[00408] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa PDGFR se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa del receptor PDG recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2,5mM, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminan colocándolas en hojas de fosfocelulosa, que se lavan con

ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 18: Ensayos de expresión e inhibición de tirosina quinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3)

[00409] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa FLT-3 se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa FLT-3 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2,5mM, ATP 10 µM (2,5 µCi de µ-32P-ATP), y BSA 3 µg/mL. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usa como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminan colocándolas en hojas de fosfocelulosa, que se lavan con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 19: Ensayos de expresión e inhibición de tirosina quinasa del receptor TEK (TIE2)

[00410] La actividad cruzada o la ausencia de ella de uno o más compuestos de la presente invención contra la quinasa TIE2 se puede medir de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica o los métodos descritos a continuación. Los compuestos descritos en la

presente se pueden someter a ensayo contra el dominio quinasa TIE2 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contiene HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2mM, $MnCl_2$ 10mM, ATP 10 mM (2,5 mCi de μ-32P-ATP), y BSA 3 mg/mL. Se usa Poly E-Y (Sigma; 2 mg/mL) como sustrato. Las reacciones se terminan colocándolas sobre nitrocelulosa, que se lavan con NaCl 1M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada una). Las hojas se secan y la radioactividad transferida se cuantifica mediante imagenología por fósforo.

Ejemplo 20: Ensayo de activación y proliferación de células B

[00411] La capacidad de uno o más compuestos de referencia de inhibir la activación y proliferación de células B se determina de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, se establece un ensayo de proliferación celular in vitro que mide la actividad metabólica de células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando la reducción de Alamar Blue. Se purifican células B esplénicas Balb/c sobre un gradiente Ficoll-Paque™ PLUS mediante separación celular magnética usando un kit de asilamiento de células B MACS (Miletenyi). Las células se colocan en placas de 90ul a razón de 50.000 células por pocillo en medio celular B (RPMI + FBS al 10% + Penn/Strep + BME 50μM + HEPES 5mM). Un compuesto descrito en la presente se diluye en medio celular B y se agrega en un volumen de 10ul. Las placas se incuban durante 30 minutos a 37°C con CO_2 al 5% (concentración final de DMSO al 0,2%). Luego se

añaden 50ul de cóctel de estimulación de células B que contiene LPS 10ug/ml o IgM antirratón de burro F(ab')2 5ug/ml más IL4 recombinante de ratón 2ng/ml en medio celular B. Las placas se incuban durante 72 horas a 37°C con CO_2 al 5%. Se agrega un volumen de 15mL del reactivo Alamar Blue a cada pocillo y las placas se incuban durante 5 horas a 37°C con CO_2 al 5%. La fluorescencia de Alamar Blue se lee a 560Ex/590Em, y los valores de CI50 o CE_{50} se calculan usando GraphPad Prism 5.

Ejemplo 21: Ensayo de proliferación de línea celular tumoral

[00412] La capacidad de uno o más compuestos de referencia de inhibir la proliferación de la línea celular tumoral se determina de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede realizar un ensayo de proliferación celular in vitro para medir la actividad metabólica de células vivas. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos usando la reducción de Alamar Blue. Se obtienen líneas celulares tumorales humanas de ATCC (por ejemplo, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3), se cultivan hasta lograr confluencia en matraces T75, se tripsinizan con tripsina al 0,25%, se lavan una vez con medio celular tumoral (DMEM + FBS al 10%), y se colocan en placas de 90ul a razón de 5.000 células por pocillo en medio celular tumoral. Un compuesto descrito en la presente se diluye en medio celular tumoral y se agrega en un volumen de 10ul. Las placas se incuban durante 72 horas a 37°C con CO_2 al 5%. Se agrega un volumen de 10uL del reactivo Alamar Blue a cada pocillo y las

placas se incuban durante 3 horas a 37°C con CO_2 al 5%. La fluorescencia de Alamar Blue se lee a 560Ex/590Em, y los valores de CI50 se calculan usando GraphPad Prism 5. Se prevé que los resultados demuestren que algunos de los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la proliferación de la línea celular tumoral bajo las condiciones de ensayo.

Ejemplo 22: Actividad antitumoral *in vivo*

[00413] Los compuestos descritos en la presente se pueden evaluar en un panel de modelos tumorales humanos y murinos.

[00414] Modelos tumorales refractarios de paclitaxel

[00415] 1. Modelo de carcinoma ovárico derivado clínicamente.

[00416] Este modelo tumoral se establece a partir de una biopsia tumoral de un paciente con cáncer de ovario. La biopsia del tumor se obtiene del paciente.

[00417] Se administran los compuestos descritos en la presente a ratones desnudos con tumores en etapas, usando un cronograma cada 2 días x 5.

[00418] 2. Xenoinjerto de carcinoma ovárico humano A2780Tax (tubulina mutada).

[00419] A2780Tax es un modelo de carcinoma ovárico humano resistente a paclitaxel. Se deriva de una línea parental A2780 sensible mediante coincubación de células con paclitaxel y verapamil, un agente de reversión de MDR. Se ha demostrado que su mecanismo de resistencia no está relacionado con MDR y se atribuye a una mutación en el ge que codifica la proteína beta-tubulina.

[00420] Los compuestos descritos en la presente se pueden

administrar a ratones con tumores en etapas, usando un cronograma cada 2 días x 5.

[00421] 3. Xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT116/VM46 (resistente a varios fármacos).

[00422] HCT116/VM46 es un carcinoma de colon resistente a MDR desarrollado a partir de la línea parental HCT116 sensible. HCT116/VM46 *in vivo* cultivado en ratones desnudos ha demostrado constantemente una alta resistencia al paclitaxel.

[00423] Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar a ratones con tumores en etapas, usando un cronograma cada 2 días x 5.

[00424] 5. Modelo de sarcoma murino M5076

[00425] M5076 es un fibrosarcoma de ratón que es inherentemente refractario al paclitaxel *in vivo*.

[00426] Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar a ratones con tumores en etapas, usando un cronograma cada 2 días x 5.

[00427] Uno o más compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos *in vivo* en los xenoinjertos de carcinoma de colon humano HCT/VM46 resistente a varios fármacos o cualquier otro modelo conocido en la técnica, incluyendo aquellos descritos en la presente.

[00428] Se prevé que los resultados demuestren que uno o más de los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores del crecimiento tumoral *in vivo* bajo las condiciones de ensayo.

Ejemplo 23: Ensayo de estabilidad de microsomas

[00429] La estabilidad de uno o más compuestos de la invención se determina de acuerdo con procedimientos estándar en la técnica. Por ejemplo, la estabilidad de uno o más compuestos de la invención se establece mediante un ensayo in vitro. En particular, se establece un ensayo de estabilidad de microsomas in vitro que mide la estabilidad de uno o más compuestos de la invención cuando se hacen reaccionar con microsomas del hígado de un ratón, rata o ser humano. La reacción de microsomas con compuestos se realiza en un tubo Eppendorf de 1,5 mL. Cada tubo contiene 0,1 µL de 10,0 mg/ml NADPH; 75 µL de 20,0 mg/ml de microsomas del hígado de un ratón, rata o ser humano; 0,4 µL de solución amortiguadora de fosfato 0,2 M, y 425 µL de ddH_2O. El tubo de control negativo (sin NADPH) contiene 75 µL de 20,0 mg/ml de microsomas de hígado de un ratón, rata o ser humano; 0,4 µL de 0,2 M de solución amortiguadora de fosfato, y 525 µL de ddH_2O. La reacción se comienza al añadir 1,0 µL de 10,0 mM del compuesto de prueba. Los tubos de reacción se incuban a 37°C. Se recoge una muestra de 100 µL en un Nuevo tubo Eppendorf que contiene 300 µL de metanol frío a los 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos de reacción. Las muestras se centrifugan a 15.000 rpm para eliminar la proteína. El sobrenadante de la muestra centrifugada se transfiere a un nuevo tubo. La concentración del compuesto estable tras la reacción con microsomas en el sobrenadante se mide mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC-MS).

Ejemplo 24: Ensayo de estabilidad en plasma

[00430] La estabilidad de uno o más compuestos de la

invención en plasma se determina de acuerdo con procedimientos estándar en la técnica. Véase, por ejemplo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **10**: 1019-1026. El siguiente procedimiento es un ensayo HPLC-MS/MS usando plasma humano; también hay disponibles otras especies, incluyendo monos, perros, ratas y ratones. Se diluye plasma humano congelado heparinizado en un baño de agua fría y se hace girar por 10 minutos a 2000 rpm a 4°C antes de usarse. Se añade un compuesto de la invención a partir de una solución concentrada de 400 µM a una alícuota del plasma calentado previamente para proporcionar un volumen final del ensayo de 400 µL (o 800 µL para determinación de vida media), que contiene 5 µM del compuesto de prueba y 0,5 % DMSO. Las reacciones se incuban, con agitación, durante 0 minuto y 60 minutos a 37°C, o durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos a 37°C para la determinación de la vida media. Las reacciones se interrumpen al transferir 50 µL de la mezcla de incubación a 200 µL de acetonitrilo enfriado con hielo y mezclado con agitación durante 5 minutos. Las muestras se centrifugan a 6000 x g por 15 minutos a 4°C y se retiran 120 µL del sobrenadante en tubos limpios. Las muestras luego se evaporan hasta sequedad y se someten a análisis mediante HPLC-MS/MS.

[00431] Cuando se desee, se someten a ensayo uno o más compuestos de control o referencia (5 µM) simultáneamente con los compuestos de prueba: un compuesto, propoxicaína, con baja estabilidad de plasma y otro compuesto, propantelina, con estabilidad intermedia en plasma.

[00432] Las muestras se reconstituyen en

acetonitrilo/metanol/agua (1/1/2, v/v/v) y se analizan mediante (RP)HPLC-MS/MS usando monitoreo de reacción seleccionado (SRM). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba LC binaria con un muestreador automático, una columna C12, 2 x 20 mm, de modo mixto, y un programa de gradiente. Las áreas picos correspondientes a los analitos se registran mediante HPLC-MS/MS. La estabilidad de plasma se expresa en porcentaje como la relación del compuesto base que permanece después de 60 minutos relativo a la cantidad restante a tiempo cero. En el caso de la determinación de la vida media, la vida media se estima a partir de la curva del rango lineal inicial de la curva logarítmica del compuesto que permanece (%) en comparación con el tiempo, asumiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 25: Estabilidad química

[00433] La estabilidad química de uno o más compuestos de la invención se determina de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica. A continuación se detalla un procedimiento ejemplar para determinar la estabilidad química de un compuesto de la invención. La solución amortiguadora predeterminada usada para el ensayo de estabilidad química es solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4; se pueden usar otras soluciones amortiguadoras adecuadas. Se añade un compuesto de la invención a partir de una solución concentrada de 100 µM a una alícuota de PBS (por duplicado) para proporcionar un volumen final del ensayo de 400 µL, que contiene 5 µM del compuesto de prueba y DMSO al 1% (para la determinación de la vida media, se prepara un volumen total de la muestra de

700 µL). Las reacciones se incuban, con agitación, durante 0 minuto y 24 horas a 37°C; para la determinación de la vida media, las muestras se incuban durante 0, 2, 4, 6 y 24 horas. Las reacciones se interrumpen añadiendo inmediatamente 100 µL de la mezcla de incubación a 100 µL de acetonitrilo y se agitan con vórtice durante 5 minutos. Cuando se desea, un compuesto de control o un compuesto de referencia, tal como clorambucil (5 µM) se somete a prueba simultáneamente con el compuesto de la invención de interés, ya que este compuesto se hidroliza significativamente con el transcurso de 24 horas. Las muestras se analizan mediante (RP)HPLC-MS/MS usando el monitoreo de reacción seleccionado (SRM). Las condiciones de HPLC consisten en una bomba LC binaria con un muestreador automático, una columna C12, 2 x 20 mm, de modo mixto, y un programa de gradiente. Las áreas picos correspondientes a los analitos se registran mediante HPLC-MS/MS. La estabilidad química se expresa en porcentaje como la relación del compuesto base que permanece después de 24 horas relativo a la cantidad restante a tiempo cero. En el caso de la determinación de la vida media, la vida media se estima a partir de la curva del rango lineal inicial de la curva logarítmica del compuesto que permanece (%) en comparación con el tiempo, asumiendo una cinética de primer orden.

Ejemplo 26: Ensayo de quinasa Akt

[00434] Generalmente se cultivan células que comprenden componentes de la vía Akt/mTOR, incluyendo, a modo no taxativo, mioblastos L6, células B-ALL, células B, células

T, células de leucemia, células de médula ósea, células de transducción p190, células con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y fibroblastos embriónicos de ratón, en un medio de cultivo celular, tal como DMEM complementado con suero bovino fetal y/o antibióticos, y se cultivan hasta confluencia.

[00435] A fin de comparar el efecto de uno o más compuestos descritos en la presente sobre la activación de Akt, se les retira el suero a dichas células durante la noche y se incuban con uno o más compuestos descritos en la presente o DMSO a aproximadamente 0,1% durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora antes de la estimulación con insulina (por ejemplo, 100 nM) durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora. Las células se lisan al rasparlas sobre solución amortiguadora de lisis helada que contiene detergentes, tal como dodecil sulfato de sodio e inhibidores de proteasa (por ejemplo, PMSF). Luego de poner las células en contacto con la solución amortiguadora de lisis, la solución se sonica brevemente, se limpia mediante centrifugación, se resuelve mediante SDS-PAGE, se transfiere a nitrocelulosa o PVDF y se inmunotransfieren usando anticuerpos contra fosfo- Akt S473, fosfo- Akt T308, Akt, y β-actina (Cell Signaling Technologies).

Ejemplo 27: Señalización de la quinasa en sangre

[00436] La señalización de PI3K/ Akt /mTor se mide en las células sanguíneas mediante el método de citometría de flujo (Methods Enzymol. 2007;434:131-54). La ventaja de este método es que es por naturaleza un ensayo de células

únicas, por lo que se puede detectar la heterogeneidad celular en lugar de los promedios de población. Esto permite la distinción simultánea de estados de señalización en diferentes poblaciones definidas por otros marcadores. La citometría de flujo también es altamente cuantitativa. Para someter a ensayo los efectos de uno o más compuestos descritos en la presente, se estimulan esplenocitos no fraccionados o células mononucleares de sangre periférica con anti-CD3 para iniciar la señalización del receptor de células T. Las células se fijan y se tiñen con marcadores de superficie y fosfoproteínas intracelulares. Se espera que los inhibidores descritos en la presente inhiban la fosforilación mediada por anti-CD3 de Akt -S473 y S6, mientras que la rapamicina inhibe la fosforilación de S6 y mejora la fosforilación de Akt bajo las condiciones de prueba.

[00437] En forma similar, se incuban alícuotas de sangre entera durante 15 minutos con un vehículo (por ejemplo, DMSO al 1%) o inhibidores de quinasa en diversas concentraciones, antes de la adición de estímulos para crear enlaces cruzados del receptor de células T (TCR) (anti-CD3 con anticuerpo secundario) o el receptor de células B (BCR) usando anticuerpo de cadena ligera antikappa (fragmentos Fab'2). Luego de aproximadamente 5 y 15 minutos, las muestras se fijan (por ejemplo, con paraformaldehído al 4% helado) y se usan para la citometría de flujo. Se utiliza la tinción de superficie para distinguir las células T y B usando anticuerpos dirigidos a los marcadores de la superficie celular conocidos en la

técnica. El nivel de fosforilación de los sustratos de quinasa, tal como Akt y S6, se mide al incubar las células fijas con anticuerpos etiquetados específicos para las isoformas fosforiladas de estas proteínas. La población de células se analiza por citometría de flujo.

[00438] Se espera que los resultados demuestren que uno o más compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de uno o más miembros de señalización de PI3K, mTOR y Akt en células sanguíneas bajo las condiciones de prueba.

Ejemplo 28: Ensayo de formación de colonias

[00439] Se colocan células de médula ósea murina recientemente transformadas con un retrovirus p190 BCR-Abl (denominadas en la presente células de transducción p190) en una placa en presencia de diversas combinaciones farmacológicas en medio de metilcelulosa M3630 durante aproximadamente 7 días con IL-7 recombinante humana en aproximadamente 30% de suero, y se cuenta la cantidad de colonias formadas por examen visual con microscopio.

[00440] Alternativamente, se obtienen células mononucleares de sangre periférica humana de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y negativo (Ph-) tras el diagnóstico inicial o relapso. Las células vidas se aíslan y enriquecen para células B progenitoras CD19+ CD34+. Transcurrida la noche, las células se colocan en una placa en Methocult (GF+ H4435, Stem Cell Technologies) complementada con citoquinas (IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, ligando Flt3 y eritropoyetina) y diversas concentraciones de agentes quimioterapéuticos conocidos en

combinación con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Las colonias se cuentan por microscopio 12-14 días más tarde. Este método se puede usar para detectar evidencias de la actividad aditiva o sinergística.

[00441] Se prevé que los resultados demuestren que uno o más de los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la formación de colonias de células de transducción p190 bajo las condiciones de ensayo.

Ejemplo 29: Efecto *in vivo* de inhibidores de quinasa en células leucémicas

[00442] Se irradian letalmente ratones receptores hembra con una fuente γ en dos dosis con aproximadamente 4 horas de diferencia, con aproximadamente 5Gy cada una. Aproximadamente 1 hora más tarde después de la segunda dosis, se les inyectan por vía intravenosa células leucémicas $1x10^6$ (por ejemplo, células Ph+ humanas o murinas, o células de médula ósea de transducción p190). Estas células se administran en combinación con una dosis radioprotectora de aproximadamente $5x10^6$ células normales de médula ósea, de ratones donantes de 3-5 semanas de edad. A los receptores se les administran antibióticos en agua y se monitorean a diario. Los ratones que se enferman luego de aproximadamente 14 días se sacrifican y se les extraen los órganos linfoides para análisis. El tratamiento con inhibidor de quinasa comienza aproximadamente diez días después de la inyección de células leucémicas y continúa diariamente hasta que los ratones se enferman o hasta que transcurren como máximo 35 días después del trasplante. Los

inhibidores se administran por lavado oral.

[00443] Se recogen células de sangre periférica aproximadamente en el día 10 (previo al tratamiento) y luego de sacrificarse (posterior al tratamiento), se ponen en contacto con anticuerpos anti-hCD4 etiquetados y se cuentan por citometría de flujo. Este método se puede usar para demostrar que el efecto sinergístico de uno o más compuestos descritos en la presente en combinación con agentes quimioterapéuticos conocidos reduce significativamente los conteos de células sanguíneas leucémicas en comparación con el tratamiento con agentes quimioterapéuticos conocidos solos (por ejemplo, Gleevec) bajo las condiciones de prueba.

Ejemplo 30: Tratamiento de ratones modelo de lupus

[00444] Los ratones que carecen el receptor FcγRIIb inhibidor que se opone a la señalización de PI3K en células B desarrollan lupus con alta penetración. Los ratones knockout FcγRIIb (R2KO, Jackson Labs) se consideran un modelo válido para la enfermedad humana ya que algunos pacientes con lupus muestran una expresión o función disminuida de FcγRIIb (S. Bolland y J.V. Ravtech 2000. *Immunity* 12:277-285).

[00445] Los ratones R2KO desarrollan una enfermedad similar al lupus con anticuerpos antinucleares, glomerulonefritis y proteinurea dentro de aproximadamente 4-6 meses de edad. Para estos experimentos, el análogo de rapamicina RAD001 (disponible de LC Laboratories) se usa como compuesto de referencia y se administra oralmente). Se ha demostrado que este compuesto mejora los síntomas del

lupus en el modelo B6.Sle1z.Sle3z (T. Wu et al. *J. Clin Invest.* 117:2186-2196).

[00446] Los ratones modelo de lupus, tales como R2KO, BXSB o MLR/lpr, se tratan a los 2 meses de edad aproximadamente, durante aproximadamente dos meses. Se les administra a los ratones dosis de vehículo, RAD001 a aproximadamente 10 mg/kg, o compuestos descritos en la presente a aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. Se obtienen muestras de sangre y orina aproximadamente durante todo el período de prueba y se analizan para detectar anticuerpos antinucleares (en disoluciones de suero) o concentración de proteína (en la orina). El suero también se analiza para detectar anticuerpos anti-ssDNA y anti-dsDNA mediante ELISA. Los animales se sacrifican al día 60 y se extraen tejidos para medir el peso del bazo y la enfermedad renal. Se evalúa la glomerulonefritis en secciones del riñón teñidas con hematoxilina y eosina. Otros animales se estudian durante aproximadamente dos meses después del cese del tratamiento, usando los mismos extremos.

[00447] Este modelo establecido en la técnica se puede emplear para probar que los inhibidores de quinasa descritos en la presente pueden suprimir o retrasar la aparición de síntomas de lupus en ratones modelo de lupus.

Ejemplo 31: Ensayo de trasplante de médula ósea murina

[00448] Se irradian letalmente ratones receptores hembra con una fuente de rayos γ. Aproximadamente 1 hora después de la dosis de radiación, se inyectan los ratones con células leucémicas aproximadamente 1x106 a partir de

cultivos de transducción p190 de pasaje primario (por ejemplo, según se describe en *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Aug;161(1):51-6). Estas células se administran en combinación con una dosis radioprotectora de aproximadamente 5x106 células normales de médula ósea, de ratones donantes de 3-5 semanas de edad. A los receptores se les administran antibióticos en agua y se monitorean a diario. Los ratones que se enferman luego de aproximadamente 14 días se sacrifican y se les extraen los órganos linfoides para someterlos a citometría de flujo y/o enriquecimiento magnético. El tratamiento comienza aproximadamente en el día 10 y continúa a diario hasta que los ratones se enferman, o hasta un máximo de aproximadamente 35 días posteriores al trasplantes. Los fármacos se administran por sonda oral (p.o.). En un experimento piloto, se identifica una dosis de agente quimioterapéutico que no es curativa pero retrasa la aparición de la leucemia por aproximadamente una semana o menos; los controles se tratan con vehículo o con un agente quimioterapéutico que se ha demostrado previamente que retrasa pero no cura la leucemogénesis en este modelo (por ejemplo, imatinib a aproximadamente 70 mg/kg dos veces al día). Para la primera fase, se usan células p190 que expresan eGFP, y el análisis postmortem se limita a la enumeración del porcentaje de células leucémicas en la médula ósea, bazo y nódulos linfáticos (LN) mediante citometría de flujo. En la segunda fase, se usan las células p190 que expresan una forma sin cola de CD4 humano y el análisis postmortem incluye la clasificación magnético

de células hCD4+ del bazo seguido del análisis de inmunotransferencia de extremos clave de señalización: p Akt -T308 y S473; pS6 y p4EBP-1. En cuanto a los controles para detección de inmunotransferencia, se incuban las células clasificadas en presencia o ausencia de los inhibidores de quinasas de la presente invención antes de lisis. Opcionalmente, se usa la citometría de flujo para detectar p Akt -S473 y pS6-S235/236 en células controladas por hCD4 sin clasificación. Estos estudios de señalización son particularmente útiles si, por ejemplo, los ratones tratados con fármacos no desarrollan leucemia clínica al día 35. Se generan las representaciones gráficas de Kaplan-Meier y se realizan los análisis estadísticos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los resultados de las células p190 se analizan en forma separada y acumulativa.

[00449] Se obtienen muestras de sangre periférica (100-200µl) una vez a la semana de todos los ratones, a partir del día 10 inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Se usa plasma para medir las concentraciones de fármaco y las células se analizan para detectar marcadores de leucemia (eGFP o hCD4) y biomarcadores de señalización según se describe en la presente.

[00450] Este ensayo general conocido en la técnica se puede usar para probar que las dosis terapéuticas efectivas de los compuestos descritos en la presente se puede usar para inhibir la proliferación de células leucémicas.

Ejemplo 32: Ensayo de ratas que desarrollan artritis inducida por colágeno tipo II

[00451] A fin de estudiar los efectos de los compuestos

de la presente invención en la artritis autoinmune, se usa un modelo de artritis inducida por colágeno. Se administran inyecciones de colágeno a ratas Lewis hembra en el día 0. Se prepara colágeno bovino tipo II como una solución de 4mg/ml en ácido acético 0,01 N. Se emulsionan volúmenes iguales de colágeno y adyuvante incompleto de Freund agitando manualmente hasta que una perla del material emulsionado mantiene su forma en agua. Cada roedor recibe una inyección de 300 µl de la mezcla en el momento de cada inyección repartida en tres lugares subcutáneos en el lomo.

[00452] La administración oral del compuesto comienza en el día 0 y continúa hasta el día 16 con vehículo (5% NMP, 85% PEG 400, 10% Solutol) o compuestos de la presente invención en vehículo o control (por ejemplo, metotrexato) a intervalos de 12 horas diariamente. Las ratas se pesan en los días 0, 3, 6, 9 y 19 y se toman medidas de los tobillos con un medidor Caliper en los días 9 y 17. Se toman los pesos corporales finales y los animales se sacrifican en el día 17. Después de sacrificarse, se extrae sangre y se extirpan las patas y rodillas traseras. La sangre se procesa por experimentos de farmacocinética y por el ensayo ELISA de anticuerpos anticolágeno tipo II. Se pesan las patas traseras y, junto con las rodillas, se conservan en formalina al 10%. Las patas y las rodillas se procesan posteriormente por microscopía. Se pesan los hígados, bazos y timos. Los nervios ciáticos se preparan para histopatología.

[00453] Las articulaciones de las rodillas y tobillos se fijan por 1-2 días y se descalcifican por 4-5 días. Las

articulaciones de los tobillos se cortan a la mitad longitudinalmente y las rodillas se cortan a la mitad a lo largo del plano frontal. Las articulaciones se procesan, se fijan, se seccionan y se tiñen con azul de toluidina. La clasificación de las articulaciones se efectúa de acuerdo con los siguientes criterios:

Inflamación de rodilla y tobillo

0=Normal

1=Infiltración minima de células inflamatorias en tejido sinovial/periarticular

2=Infiltración leve

3=Infiltración moderada con edema moderado

4=Infiltración marcada con edema marcado

5=Infiltración grave con edema grave

Pannus del tobillo

0=Normal

1=Infiltración minima de pannus en el cartílago y el hueso subcondral

2=Infiltración leve (<1/4 de la tibia o tarsos en zonas marginales)

3=Infiltración moderada (1/4 a 1/3 de la tibia o tarsos pequeños afectados en zonas marginales)

4=Infiltración marcada (1/2-3/4 de la tibia o tarsos en zonas marginales)

5=Infiltración grave (>3/4 de la tibia o tarsos afectados en zonas marginales, distorsión grave de la arquitectura general)

Pannus de rodilla

0=Normal

1=Infiltración minima de pannus en el cartílago y el hueso subcondral

2=Infiltración leve (se extiende por hasta 1/4 de la superficie o área subcondral de la tibia o el fémur)

3=Infiltración moderada (se extiende por >1/4 pero < 1/2 de la superficie o área subcondral de la tibia o el fémur)

4=Infiltración marcada (se extiende por 1/2 a 3/4 de la superficie de la tibia o fémur)

5=Infiltración grave (cubre > 3/4 de la superficie)

Daño del cartílago (tobillo, énfasis en tarsos pequeños)

0=Normal

1=Mínimo=pérdida minima a leve de tinción de azul de toluidina sin pérdida evidente de condrocitos o interrupción de colágeno

2=Leve=pérdida leve de tinción de azul de toluidina con pérdida focal leve (superficial) de condrocitos y/o interrupción de colágeno

3=Moderado=pérdida moderada de tinción de azul de toluidina con pérdida moderada multifocal (profundidad hasta zona media) de condorcitos y/o interrupción de colágeno, tarsos más pequeños afectados hasta 1/2-3/4 de profundidad

4=Marcado=pérdida marcada de tinción de azul de toluidina con pérdida marcada multifocal (profundidad hasta zona profunda) de condorcitos y/o interrupción de colágeno, 1 o más tarsos pequeños tiene pérdida total del grosor del cartílago

5=Grave=pérdida difusa grave de tinción de azul de toluidina con pérdida grave multifocal (profundidad hasta línea de flujo) de condorcitos y/o interrupción de colágeno

Daño del cartílago (rodilla, énfasis en cóndilos femorales)

0=Normal

1=Mínimo=pérdida minima a leve de tinción de azul de toluidina sin pérdida evidente de condrocitos o interrupción de colágeno

2=Leve=pérdida leve de tinción de azul de toluidina con pérdida focal leve (superficial) de condrocitos y/o interrupción de colágeno

3=Moderada=pérdida moderada de tinción de azul de toluidina con pérdida moderada difusa (profundidad hasta zona media) de condorcitos y/o interrupción de colágeno

4=Marcada=pérdida marcada de tinción de azul de toluidina con pérdida marcada difusa (profundidad hasta zona profunda) de condrocitos y/o interrupción de colágeno o superficie de un fémur con pérdida total o casi total

5=Grave=pérdida difusa grave de tinción de azul de toluidina con pérdida grave multifocal (profundidad hasta línea de flujo) de condorcitos y/o interrupción de colágeno en ambos fémures y/o tibias

Resorción ósea (tobillo)

0=Normal

1=Mínima=pequeñas áreas de resorción, no fácilmente detectables con poco aumento, osteoclastos raros

2=Leve=áreas más numerosas de resorción, no fácilmente detectables con poco aumento, osteoclastos más numerosos, <1/4 de la tibia o tarsos en las zonas marginales resorbidos

3=Moderada=resorción evidente de hueso cortical y trabecular medular sin defectos de grosor completo en la

corteza, pérdida de algunas trabéculas medulares, lesión aparente con poco aumento, osteoclastos más numerosos, 1/4 a 1/3 de la tibia o tarsos afectados en las zonas marginales

4=Marcada=defectos de grosor completo en el hueso cortical, a menudo con distorsión del perfil de la superficie cortical restante, pérdida marcada de hueso medular, numerosos osteoclastos, 1/2-3/4 de la tibia o tarsos afectados en las zonas marginales

5=Grave=defectos de grosor completo en el hueso cortical, a menudo con distorsión del perfil de la superficie cortical restante, pérdida marcada de hueso medular, numerosos osteoclastos, >3/4 de la tibia o tarsos afectados en las zonas marginales, distorsión grave de la arquitectura general

Resorción ósea (rodilla)

0=Normal

1=Mínima=pequeñas áreas de resorción, no fácilmente detectables con poco aumento, osteoclastos raros

2=Leve=Áreas más numerosas de resorción, pérdida evidente del hueso subcondral implicando 1/4 de la superficie de la tibia o fémur (media o lateral)

3=Moderada=Resorción evidente del hueso subcondral implicando >1/4 pero <1/2 de la superficie de la tibia o fémur (medial o lateral)

4=Marcada=Resorción evidente del hueso subcondral implicando ≥1/2 pero <3/4 de la superficie de la tibia o fémur (medial o lateral)

5=Grave=Distorsión de toda la articulación debido a

destrucción que implica >3/4 de la superficie de la tibia o fémur (media o lateral)

[00454] Los análisis estadísticos de los pesos del cuerpo y patas, parámetros AUC de las matas y parámetros histopatológicos se evaluaron usando una prueba t-Student u otra prueba apropiada (ANOVA con prueba posterior) con significancia establecida al nivel de significancia del 5%. La inhibición porcentual del peso de la pata y AUC se calculó usando la siguiente fórmula:

% inhibición =A - B/A X 100

A=Control promedio enfermo - Promedio normal

B=Promedio tratado - Promedio normal

[00455] Se espera que los resultados demuestren, en relación con el control solo de vehículo o control de metotrexato, que los compuestos de la presente invención exhiben una reducción significativa en el aumento del diámetro del tobillo inducido por artritis con el transcurso del tiempo, y reducción de la histopatología del tobillo en al menos una o más categorías de inflamación, pannus, daño del cartílago y resorción ósea, según se describe anteriormente. Se prevé que los resultados demuestren que uno o más compuestos de la presente invención sean útiles para el tratamiento y reducción de los síntomas de la artritis.

[00456] Asimismo, se espera que los resultados demuestren una reducción a los niveles de dosificación de 10, 20 y 60 mg/kg de los niveles de anticolágeno tipo II en suero para compuestos de prueba seleccionados, lo que sugiere que uno o más compuestos de la presente invención no solo pueden

ser útiles para el tratamiento y reducción de los síntomas de la artritis, sino que también pueden ser útiles para la inhibición de la reacción autoinmune en sí misma.

Ejemplo 33: Ensayo de artritis inducida por colágeno tipo II establecida en ratas

[00457] A fin de examinar la eficacia receptiva de la dosificación de los compuestos de la presente invención para inhibir la inflamación, destrucción del cartílago y resorción ósea de la artritis inducida por colágeno tipo II establecida por 10 días en ratas, se administran los compuestos por vía oral diariamente o dos veces al día por 6 días.

[00458] Se anestesian ratas Lewis hembra y se les administran inyecciones de colágeno preparadas y administradas según se describe previamente en el día 0. En el día 6, los animales se anestesian y se les administra una segunda inyección de colágeno. Se toman medidas con un medidor Caliper de las articulaciones normales (previas a la enfermedad) del tobillo derecho e izquierdo en el día 9. En los días 10-11, generalmente ocurre la artritis y las ratas se distribuyen aleatoriamente en grupos de tratamiento. La aleatorización se efectúa después de que se establece evidentemente la inflamación de la articulación del tobillo y hay pruebas de la enfermedad bilateral.

[00459] Luego de que se selecciona un animal para participar en el estudio, se inicia el tratamiento por vía oral. Se les administra a los animales dosis de vehículo, control (Enbrel) y compuesto, dos veces al día o una vez al día (BID o QD, respectivamente). La administración se

practica en los días 1-6 usando un volumen de 2,5ml/kg (BID) o 5ml/kg (QD) para las soluciones orales. Las ratas se pesan en los días 1-7 luego del establecimiento de la artritis y cada día se toman medidas de los tobillos con un medidor Calpier. Los pesos corporales finales se toman en el día 7 y los animales se sacrifican.

[00460] Se espera que los resultados demuestren una reducción en el aumento medio del diámetro del tobillo con el transcurso del tiempo para los compuestos de prueba seleccionados bajo las condiciones de prueba.

Ejemplo 34: Ensayo de artritis inducida por adyuvante

Cateterización intratecal de ratas

[00461] Se implanta un catéter intratecal en ratas Lewis (200-250 g) anestesiadas con isoflurano. Después de un período de recuperación de 6 días, todos los animales se usan para los experimentos, excepto los que parecen tener anormalidades sensoriales o motoras (generalmente menos del 5% de la cantidad total). Para la administración intratecal, se inyectan 10 µl del fármaco o solución salina seguida de 10 µl de solución salina isotónica.

Tratamiento con fármaco y artritis inducida por adyuvante

[00462] Se inmunizan las ratas Lewis en la base de la cola con 0,1 ml de adyuvante de Freund completo (CFA) en el día 0 varios días después de la implantación del catéter (n=6/grupo). El tratamiento con fármaco (por ejemplo, uno o más compuestos de la presente invención o vehículo) comienza generalmente en el día 8 y continúa diariamente hasta el día 20. Los signos clínicos de la artritis generalmente comienzan en el día 10 y la inflamación de las

patas se determina cada dos días mediante pletismometría por desplazamiento de agua.

[00463] Se espera que los resultados muestren que uno o más compuestos de la presente invención demuestran que pueden ser útiles para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos descritos en la presente.

Ejemplo 35: Ensayo farmacocinético en roedores

[00464] A fin de estudiar la farmacocinética de los compuestos de la presente invención, se agrupan una serie de ratones de 4-10 semanas de edad de acuerdo con la siguiente tabla:

Grupo No.	Ratones/ grupo	Administración del compuesto		
		(mg/kg)	Vía	Régimen
1	3	1	Po	Una dosis
2	3	3		
3	3	10		
4	3	30		
5	3	60		

[00465] Se disuelven los compuestos de la presente invención en un vehículo adecuado (por ejemplo, 5% 1-metil-2-pirrolidinona, 85% polietilenglicol 400, 10% Solutor) y se administran oralmente a intervalos de 12 horas diariamente. Todos los animales se sacrifican con CO_2 2 horas después de que se administra el compuesto final. Se extrae sangre inmediatamente y se conserva sobre hielo para el aislamiento del plasma. El plasma se aísla mediante centrifugación a 5000 rpm durante 10 minutos. El plasma extraído se congela para la detección farmacocinética.

[00466] Se prevé que los resultados demuestren que los parámetros de la farmacocinética, tales como absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad, para los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 36: Ensayo Basotest

[00467] El ensayo Basotest se realiza usando el kit reactivo Orpegen Pharma Basotest. Se incuba previamente sangre entera heparinizada con el compuesto de prueba o solvente a 37 C durante 20 minutos. Luego, la sangre se incuba con la solución amortiguadora de estimulación del kit de ensayo (para preparar las células para respuesta) seguido de alergeno (extracto de ácaro del polvo o extracto de césped) durante 20 minutos. El proceso de desgranulación se detiene incubando las muestras de sangre sobre hielo. Las células se etiquetan con anti-IgE-PE para detectar los granulocitos basofílicos y anti-gp53-FITC para detectar gp53 (una glicoproteína expresada en basófilos activados). Luego de la tinción, los glóbulos rojos se lisan con la adición de una solución de lisado. Las células se lavan y se analizan por citometría de flujo. Los compuestos de prueba, cuando se evalúan en este ensayo, inhiben la activación inducida por alergenos de los granulocitos basofílicos en el rango sub micromolar. Se espera que los resultados demuestren que, bajo las condiciones de prueba, uno o más compuestos de la presente invención son capaces de inhibir la activación inducida por alergeno de basófilos.

Ejemplo 37: Uso de los compuestos de la presente invención para la inhibición del crecimiento del tumor

Líneas celulares

[00468] Se obtienen líneas celulares de interés (A549, U87, ZR-75-1 de 786-O) de American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Las células se proliferan y preservan criogénicamente en un pasaje temprano (por ejemplo, pasaje 3). Se usa una alícuota para proliferación adicional para obtener células suficientes para un estudio TGI (aproximadamente en el pasaje 9).

Animales

[00469] Se usan ratones desnudos atímicos hembra suministrados por Harlan. Los ratones se reciben a las 4 a 6 semanas de edad. Todos los ratones se aclimatan por aproximadamente un día a dos semanas antes de la manipulación. Los ratones se colocan en jaulas de microaislamiento y se mantienen bajo condiciones específicas libres de patógenos. Los ratones se alimentan con comida irradiada para ratones y se proporciona libremente agua sometida a autoclave.

Modelo de xenoinjerto de tumor

[00470] Los ratones se inoculan subcutáneamente en la ijada derecha con 0,01 a 0,5 ml de células tumorales (aproximadamente $1,0 \times 10^5$ a $1,0 \times 10^8$ células/ratón). Entre 5 y 10 días después de la inoculación, se miden los tumores usando un medidor Caliper y se calcula el peso del tumor, por ejemplo, usando un software de gestión de estudio de animales, tal como Study Director V.1.6.70 (Study Log). Los ratones con tumores con un tamaño aproximado de 120 mg se comparan en pares en grupos deseados usando Study Director (día 1). Los pesos corporales se registran cuando los

ratones se comparan en pares. El volumen del tumor y las medidas del peso corporal se toman una a cuatro veces por semana y se realizan observaciones macro al menos una vez al día. En el día 1, se administran los compuestos de la presente invención y los compuestos de referencia, así como el control de vehículo por sonda oral o intravenosa según se indica. En el último día del experimento, se sacrifican los ratones y se extraen los tumores 1-4 horas luego de la dosis final. Los tumores se escinden y se cortan en dos secciones. Un tercio del tumor se fija en formalina y se colocan en bloques de parafina, y los restantes dos tercios de tumores se enfrían rápidamente y se almacenan a -80°C.

Datos y análisis estadístico

[00471] La inhibición del crecimiento de tumor media (TGI) se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$TGI = [1 - \frac{(\bar{\chi}_{\text{Tratado (final)}} - \bar{\chi}_{\text{Tratado (día 1)}})}{(\bar{\chi}_{\text{Control (final)}} - \bar{\chi}_{\text{Control (día 1)}})}] \times 100\%$$

[00472] Los tumores que experimentan un retroceso del tamaño de partida del día 1 se eliminan de los cálculos. La reducción de tumor individual (TS) se calcula usando la siguiente fórmula para los tumores que muestran una regresión relativa al peso del tumor del día 1. Se calcula y registra la reducción del tumor media de cada grupo.

[00473] El modelo se puede emplear para mostrar si los compuestos de la presente invención pueden inhibir el crecimiento de células tumorales, tales como crecimiento celular de carcinoma renal, crecimiento celular de cáncer

de mama, crecimiento celular de cáncer pulmonar o crecimiento celular de glioblastoma, bajo las condiciones de prueba.

$$TS = [1 - \frac{(\text{Peso del tumor (final)})}{(\text{Peso del tumor (día 1)})}] \times 100\%$$

Ejemplo 38: Inhibición de la vía PI3K y proliferación de células tumorales con mutación PI3Kα

[00474] Las células que comprenden una o más mutaciones en PI3Kα, incluyendo, a modo no taxativo, células de cáncer de mama (por ejemplo, MDA-MB-361 y T47D), y células que comprenden una o más mutaciones en PTEN, incluyendo, a modo no taxativo, células de cáncer de próstata (por ejemplo, PC3) generalmente se cultivan en medio de crecimiento celular, tal como DMEM complementado con suero bovino fetal y/o antibióticos, y se cultivan hasta confluencia. Las células luego se tratan con diversas concentraciones del compuesto de prueba durante aproximadamente 2 horas y posteriormente se lisan en solución amortiguadora de lisis de células. Los lisados se someten a SLD-PAGE seguido de análisis Western Blot para detectar los marcadores de señalización corriente abajo, incluyendo, a modo no taxativo, pAKT(S473), pAKT(T308), pS6, y p4E-BP1. El grado de proliferación (y la inhibición de la proliferación) también se pueden medir para células a diversas dosis de los compuestos de la presente invención, tales como el compuesto 54. En base a la inhibición porcentual de pAKT y la proliferación indicada por estos resultados, se calculan los valores de CI50. La figura 2 proporciona análisis

Western blot para marcadores de señalización corriente abajo de la actividad de PI3K para un compuesto de la presente invención a concentraciones de 0,1μM, 1μM, y 10μM, así como resultados calculados para CI50 de la inhibición de pAKT y proliferación, que demuestran inhibición de la vía PI3K.

Ejemplo 39: Inhibición *in vitro* de la angiogénesis

[00475] Se evalúa la inhibición de la angiogénesis en presencia del compuesto de prueba usando un ensayo de formación de tubo, por ejemplo, usando un kit de ensayo de formación de tubo (por ejemplo, disponible comercialmente de Invitrogen). La capacidad angiogénica se puede medir in vitro usando una línea celular endotelial, tal como células endoteliales de vena del cordón umbilical (HUVEC). El ensayo se realiza de acuerdo con las instrucciones del kit, en presencia o ausencia del compuesto. Brevemente, se aplica una matriz de gel a una superficie de cultivo celular. Las células se añaden a la superficie cubierta por la matriz junto con los factores de crecimiento, y algunas muestras también reciben un compuesto inhibidor. Las células se incuban a 37°C con CO_2 al 5% durante un tiempo suficiente para que las muestras de control (a las que no se les agrega compuesto) formen estructuras de tubo (por ejemplo, durante la noche). Las células se tiñen usando una tinta permeable (por ejemplo, calceína), y se visualizan para identificar el grado de formación de tubos. Cualquier disminución en la formación de tubos relacionada con las células de control sin inhibidor es un indicador de inhibición angiogénica. La figura 3 muestra los resultados

del ensayo de formación d tubos, comparando el control (sin haber agregado compuesto), las células que reciben un inhibidor de PI3K no específico (inhibidor Pan-PI3K), y las células que reciben un compuesto de la invención, tal como el compuesto 54. En base a las dosis analizadas y el grado correspondiente de inhibición de formación de tubos, se calculan los valores de CI50 para la formación de tubos. La figura 3 también proporciona los valores CI50 para la viabilidad de las células, que se puede medir usando una serie de métodos conocidos en la técnica, tales como métodos de tinción que distinguen células vivas de células muertas (por ejemplo, tinción de viabilidad Image-iT DEAD Green disponible comercialmente de Invitrogen). La figura 3 también muestra los valores CI50 para las moléculas del compuesto 54 y el inhibidor Pan-PI3K con respecto a PI3K α, β, γ, δ, que se determinan usando los métodos descritos anteriormente, tal como en el ejemplo 5. En general, los resultados muestran que el compuesto 54 tiene una potencia comparable a superior con respecto a la inhibición de la angiogénesis en comparación con el inhibidor Pan-PI3K, y se logra con un compuesto que tiene especificidad para la inhibición de PI3K α.

Ejemplo 40: Eficacia *in vivo* en modelo de ratón xenogénico de cáncer de mama

[00476] Se separan ratones desnudos que alojan tumores derivados de la implantación de células de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-361 (PI3K α/carcinoma HER2) en grupos de control sin tratar (solo vehículo) y grupo de tratamiento. Los ratones del grupo de tratamiento se

dividen a su vez en ratones que reciben 70mg/kg (70 mpk) de un inhibidor Pan-PI3K, o 30 mpk o 60 mpk del compuesto de prueba. Los ratones en el grupo de tratamiento reciben la dosis definida diaria por sonda oral durante 20 a 50 días, período durante el cual el peso del tumor se calcula según se describe en el ejemplo 37. Se monitorea periódicamente la glucosa en sangre luego de la administración del tratamiento. 2 horas después del tratamiento final, se extraen los tumores y las proteínas se analizan mediante el análisis Western blot según se describe anteriormente. También se evalúa el efecto de los compuestos en la localización/viabilidad de las células B de la zona marginal en el bazo al finalizar el tratamiento. La figura 4 muestra los resultados de la muestra para el tamaño del tumor, niveles de glucosa y niveles de diversos marcadores para la actividad de la quinasa. En general, los resultados indican que un compuesto de la presente invención, incluyendo el compuesto 54, tiene una actividad de inhibición de la quinasa y crecimiento del tumor comparable con el inhibidor Pan-PI3K, sin que se observen consecuencias en la glucosa en sangre para este último. Los resultados de un experimento similar con respecto al tamaño del tumor se repiten en la figura 5, después de un período más prolongado. La figura 5 muestra también que, en contraste con el inhibidor Pan-PI3K, un compuesto de la presente invención, incluyendo el compuesto 54, no afecta la localización/viabilidad de las células B de zona marginal.

[00477] Se usa un experimento similar usando células 786-

O, una línea celular de carcinoma de riñón humano que tiene una PI3Kα no mutada, en vez de células MDA, para demostrar la especificidad de los compuestos de prueba. Por ejemplo, un compuesto de prueba se compara con un inhibidor de quinasa con especificidad para mTOR. El inhibidor con afinidad para mTOR es efectivo para inhibir la actividad de la quinasa (medido por el análisis Western blot de marcadores corriente abajo) y crecimiento del tumor en este modelo, mientras que un compuesto de la presente invención, incluyendo el compuesto 54, si bien muestra cierta actividad antitumoral, ha disminuido la actividad en comparación con la observada en tumores derivados de MDA (comparar la figura 4 con la figura 6). La figura 6 también proporciona datos de potencia bioquímica para los dos inhibidores comparados.

Ejemplo 41: Combinación sinergística con otros inhibidores de quinasa

[00478] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se combina con otro inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa combinado es un inhibidor MEK. Se usa un análisis de efecto medio para determinar la sinergia, antagonismo o aditividad de un compuesto de la presente invención cuando se combina con un inhibidor de MEK. El índice de combinación (IC) se determina usando la ecuación de Chou/Talalay. Los valores de CI50 para cada compuesto individual se determina en un ensayo de CellTiter-Glo de 72 horas. Para los ensayos de combinación, los fármacos se usan en su relación equipotente (por ejemplo, a la relación de su CI50). Se usa

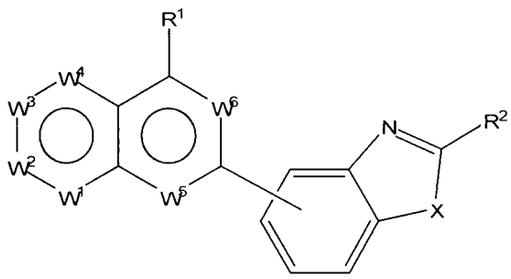
el software CalcuSyn (de Biosoft) para el análisis del efecto de la dosis.

[00479] Para demostrar adicionalmente la sinergia entre los inhibidores de quinasa, se usa un ensayo de detención celular para determinar los efectos de los inhibidores solos o en combinación con la fase del ciclo de las células tratadas. Se tratan células HCT116, una línea celular de cáncer de colon humano, con DMSO (vehículo), 3μM de un compuesto de la presente invención incluyendo el compuesto 54, 0,3μM de PD0325901, o una combinación de 3μM del compuesto 54 y 0,3μM de un inhibidor de MEK. Las células se incuban en presencia de DMSO o el inhibidor durante 20 horas. La cantidad de células en cada etapa en el ciclo celular se determina y se expresa como un porcentaje del total, con un aumento en la cantidad de células detenidas en pre-G0-G1 que indican inhibición efectiva de la progresión del ciclo celular. La figura 7 muestra los resultados de ejemplo de dicho experimento. Si bien todas las muestras que reciben inhibidor muestran un cierto aumento en la detención del ciclo celular en comparación con el control DMSO, las muestras que reciben ambos inhibidores muestran una cantidad mayor de células detenidas que la esperada al sumar meramente los efectos individuales (55% en comparación con 40%). Por lo tanto, estos resultados indican que la combinación de un compuesto de la presente invención, incluyendo el compuesto 54, con otros inhibidores puede ser sinergística.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O o S o N;

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O, W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O, W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

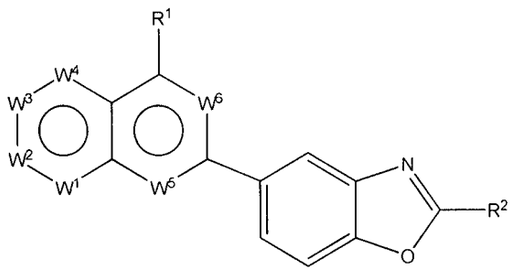
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo,

ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8.

W^1 es N, W^2 es CR^4, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7 y W^6 es CR^8; o

W^1 es CR^3, W^2 es N, W^3 es CR^5, W^4 es N, W^5 es CR^7, y W^6 es CR^8.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W^5 y W^6 son CH.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es amino.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es H.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W^1 es CR^3 y R^3 alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^3 es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W^1 es CR^3 y W^2 es CR^4; y R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico.

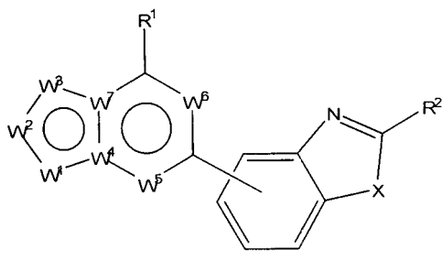
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^3 y R^4 tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde W^4 es N.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el resto cíclico se sustituye también por alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es O.

14. Un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

X es O o S o N;

W^1 es S, N, NR^3 o CR^3, W^2 es N o CR^4, W^3 es S, N o CR^5, W^4 es N o C y W^7 es N o C, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

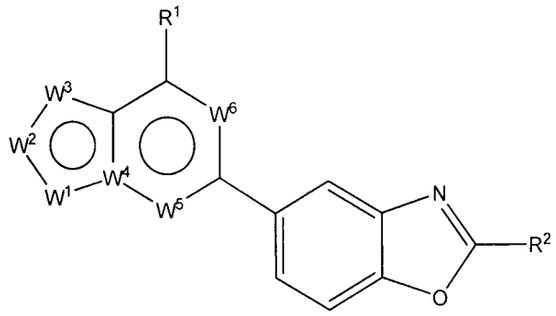
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^5, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde el compuesto tiene la fórmula:



.

16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde:

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7, y W^6 es CR^8;

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es CR^7, y W^6 es CR^8;

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es N, W^5 es N, y W^6 es CR^8;

W^1 es NR^3, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7, y W^6 es CR^8;

W^1 es S, W^2 es CR^4, W^3 es N, W^4 es C, W^5 es CR^7, y W^6 es CR^8; o

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4, W^3 es S, W^4 es C, W^5 es N, y

W^6 es N;

17. El compuesto de la reivindicación 14, en donde W^5 y W^6 son CH.

18. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^2 es amino.

19. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^1 es H.

20. El compuesto de la reivindicación 14, en donde W^1 es CR^3 y R^3 alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R^3 es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

22. El compuesto de la reivindicación 14, en donde W^1 es CR^3 y W^2 es CR^4; y R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde R^3 y R^4 tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde W^4 es N.

25. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el resto cíclico se sustituye también por alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,

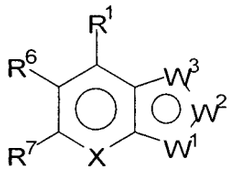
heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

26. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^1 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

27. El compuesto de la reivindicación 14, en donde X es O.

28. El compuesto de la reivindicación 14, en donde W^7 es C.

29. Un compuesto de Fórmula III:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3, W^2 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2 y W^3 es S;

W^1 es CR^3, W^2 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2 y W^3 es CR^5;

W^1 es N o NR^3, W^2 es CR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2;

W^1 es CR^3, W^2 es CR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2; o

W^1 es N o NR^3, W^2 es NR^4 y W^3 es C-benzoxazolilo sustituido por R^2;

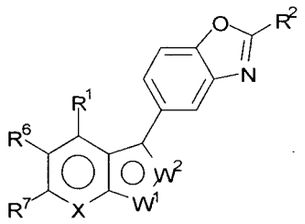
X es N;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

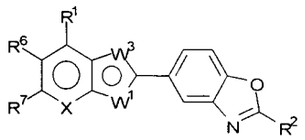
R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde el compuesto es:



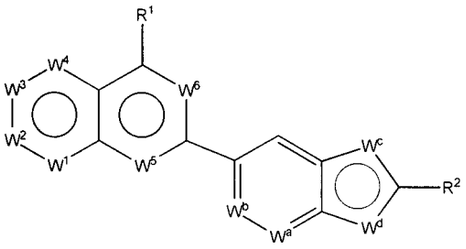
y en donde W^1 es CR^3 o NR^3 y W^2 es CR^4.

31. El compuesto de la reivindicación 29, en donde el compuesto es:



y en donde W^1 es CR^3 o NR^3 y W^3 es CR^5.

32. Un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O; W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O; W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo,

462

ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^9 es alquilo o halo; y

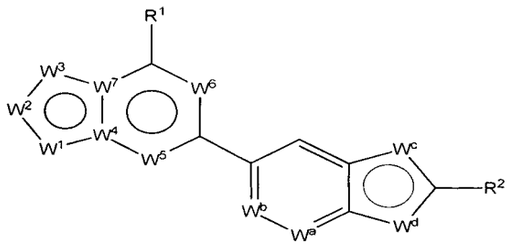
R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

33. El compuesto de la reivindicación 32, en donde W^b es N.

463

34. El compuesto de la reivindicación 32, en donde W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

35. Un compuesto de Fórmula V:



Fórmula V

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es S, N, NR^3 o CR^3, W^2 es N o CR^4, W^3 es S, N o CR^5, W^4 es N o C y W^7 es N o C, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;

W^5 es N o CR^7;

W^6 es N o CR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo,

464

ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

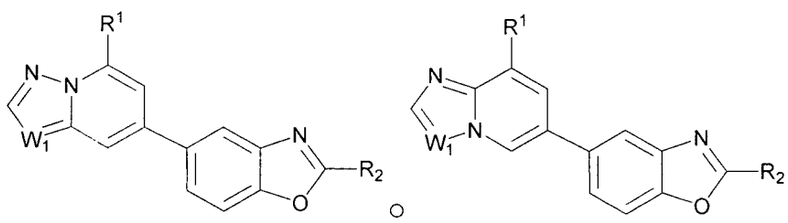
R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde W^b es N.

37. El compuesto de la reivindicación 35, en donde W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

38. Un compuesto de fórmula V-A o V-B:



Fórmula V-A

o

Fórmula V-B

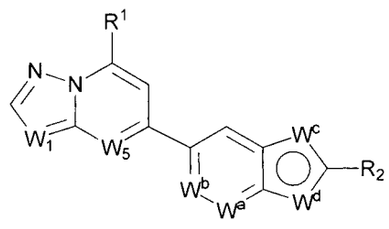
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3;

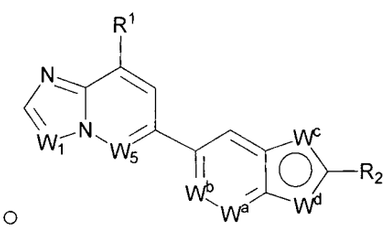
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

y R^3 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

39. Un compuesto de fórmula V-C o V-D:



o



Fórmula V-C Fórmula V-D

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3;

W^5 es N o CR^7;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^7 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

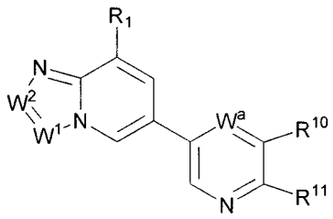
R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

40. El compuesto de la reivindicación 39, en donde W^b es N.

41. El compuesto de la reivindicación 39, en donde W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

42. Un compuesto de Fórmula VI:



Fórmula VI

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

W^1 es CR^3; W_2 es CR^4;

W^a es CH o N;

R^1 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

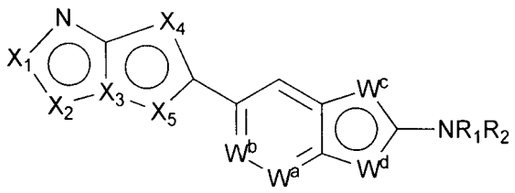
R^4 es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro,

fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y

R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

43. Un compuesto de Fórmula VII:



Fórmula VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X_1 es CR^3, NR^3, o S;

X_2 es CR^4, NR^4, CR^4 ═CR^5, o CR^4 ═NR^5;

X_3 y X_4 son independientemente C o N;

X_5 es CR^6, NR^6, o S;

X_4 es CR^7, NR^7, CR^7 ═CR^8, o CR^7 ═NR^8;

W^a y W^b son independientemente N o CR^9;

uno de W^c y W^d es N, y el otro es O, NR^{10}, o S;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico;

R^5, R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

R^9 es alquilo o halo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R'' en donde R' y R'' se

toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

44. El compuesto de la reivindicación 43, en donde W^b es N.

45. El compuesto de la reivindicación 43, en donde W^a es CR^9 y R^9 es alquilo.

46. Un método *in vitro* para inhibir una fosfatidil inositol-3 quinasa (PI3 quinasa) que comprende: poner en contacto la PI3 quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

47. El método de la reivindicación 46 en donde dicho paso de poner en contacto comprende poner en contacto una célula que expresa dicha PI3 quinasa.

48. El método de la reivindicación 46 en donde la PI3 quinasa es PI3 quinasa alfa.

49. El método de la reivindicación 46 que comprende adicionar un segundo agente terapéutico a la célula.

50. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno asociado con la PI3 quinasa.

51. El uso como el que se reclama en la reivindicación 50, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxis, artritis reumatoide, enfermedad injerto contra huésped, lupus eritematoso, psoriasis, reestenosis, hipertrofia prostática benigna, diabetes, pancreatitis, glomerulonefritis proliferativa, enfermedad hepática inducida por diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, eczema, esclerodermia, diabetes,

retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

52. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 para usarse en el tratamiento de un trastorno asociado con la PI3 quinasa.

53. El compuesto de la reivindicación 52, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxis, artritis reumatoide, enfermedad injerto contra huésped, lupus eritematoso, psoriasis, reestenosis, hipertrofia prostática benigna, diabetes, pancreatitis, glomerulonefritis proliferativa, enfermedad hepática inducida por diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, eczema, esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se describen en la presente entidades heterocíclicas que modulan la actividad de la PI3 quinasa, composiciones farmacéuticas que contienen las entidades heterocíclicas y métodos para usar dichas entidades químicas para tratar enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la PI3 quinasa.

Figura 1

Selectividad de quinasa lipídica

	CI_{50} (nM)						% inhibición a 1000 nM (Ambit)						
	PI3K clase I						PI3K clase II		PI4K	PI5K			
	PI3Kα	**PI3Kβ**	**PI3Kγ**	**PI3Kδ**	mTor	DNA-PK	**PI3KC2β**	**PI3KC2γ**	**PI4Kβ**	**PI5Kα**	PI5K1C	**PI5Kβ**	PI5K2C
Compuesto	++++	++	++	+	++	++	0%	22%	28%	0%	0%	9%	17%

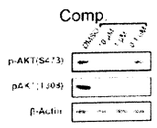
Selectividad de proteína quinasa

Quinasa	Ambit % inhibición a 1000 nM	Invitrogen CI_{50} (nM)
DYRK1A	91	2080
HIPK3	68	> 10.000
CLK1	73	3810

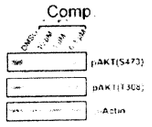
457

Figura 2

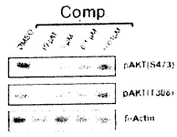
T47D
(mama, mutación PI3Kα)



MDA-MB-361
(mama, mutación PI3Kα)



PC3
(próstata, mutación PTEN)

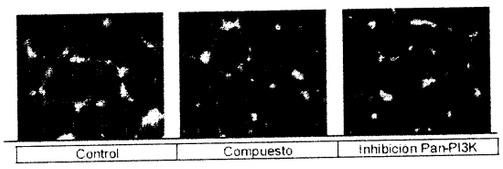


458

	CI50 de la inhibición de pAKT (nM)			CI50 de la inhibición de proliferación celular (nM)		
	T47D	MDA-MB-361	PC3	T47D	MDA-MB-361	PC3
Compuesto	~500	~500	~10.000	1190	1400	>10.000

Figura 3

Inhibición de la angiogénesis (in vitro)



Compuesto	CI_{50} del ensayo de formación de tubos (μM)	CI_{50} del ensayo de viabilidad celular (μM)
Compuesto	0,41	>10
Inhibición Pan-PI3K	1,03	>10

Potencia bioquímica (valores de CI_{50})				
Compuesto	PI3Kα	PI3Kβ	PI3Kγ	PI3Kδ
Compuesto	++++	++	++	+
Inhib Pan-PI3K	++++	++++	++++	++++

Figura 4

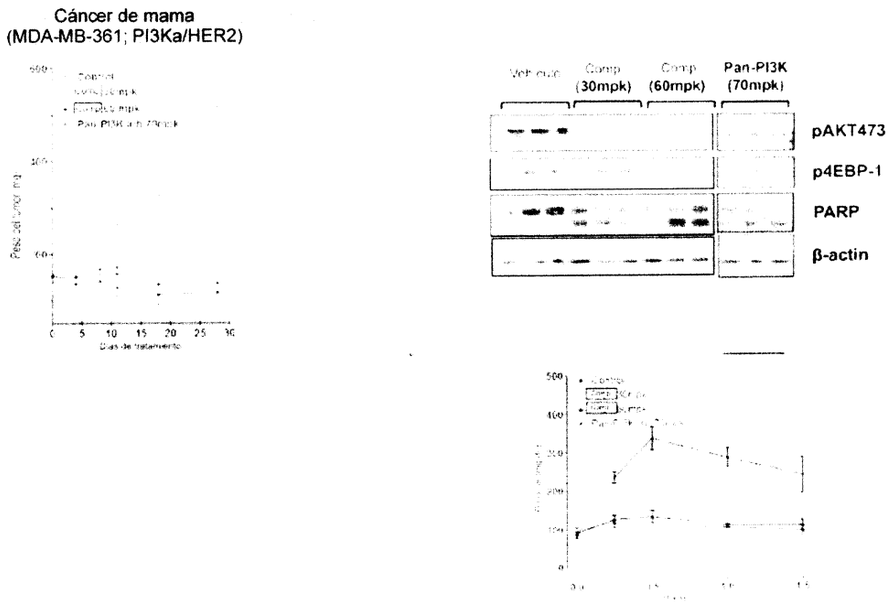
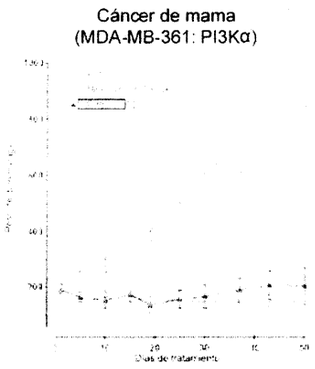
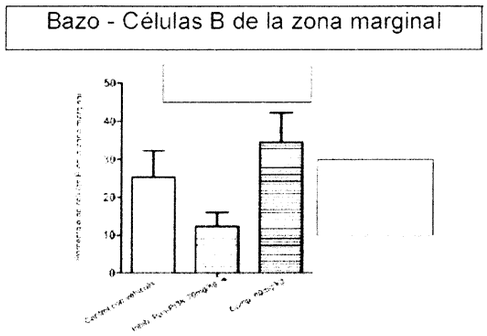

Cáncer de mama
(MDA-MB-361; PI3Ka/HER2)
Vehículo
Comp (30mpk)
Comp (60mpk)
Pan-PI3K (70mpk)
pAKT473
p4EBP-1
PARP
β-actin

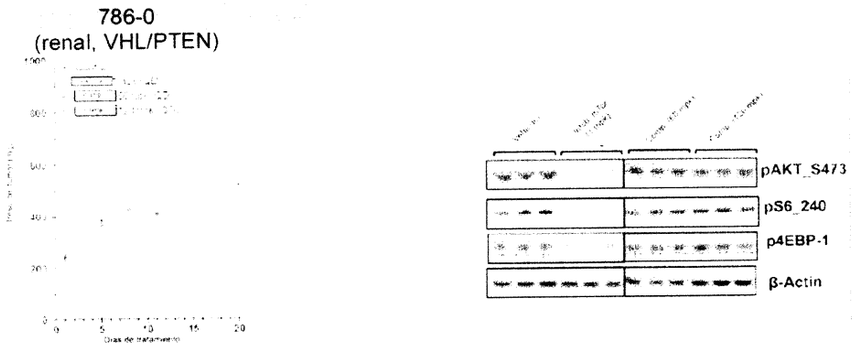
Figura 5


Cáncer de mama
(MDA-MB-361: PI3Kα)


Bazo - Células B de la zona marginal

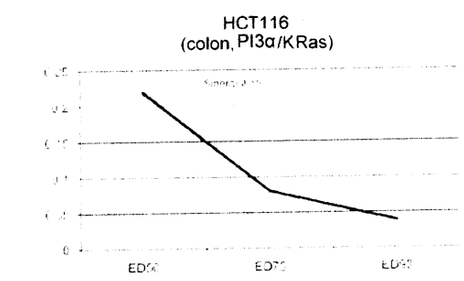
461

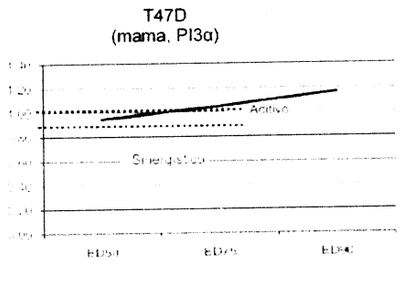
Figura 6

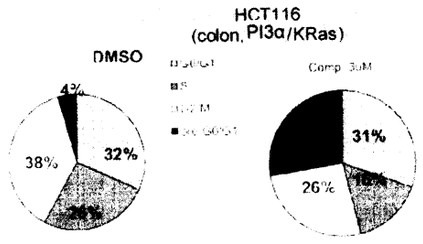


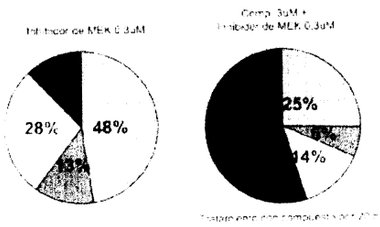
Potencia bioquímica (valores de C_{I50})					
Compuesto	PI3Kα	PI3Kβ	PI3Kγ	PI3Kδ	mTor
Compuesto	++++	++	++	+	++
Inhib. mTor	+++	++	+++	+++	++++

Figura 7


HCT116
(colon, PI3α/KRas)
Sinergístico
ED50
ED75
ED90


T47D
(mama, PI3α)
Aditivo
Sinergístico
ED50
ED75
ED90


HCT116
(colon, PI3α/KRas)
DMSO
4%
32%
38%
Comp. 3uM
31%
26%


Inhibidor de MEK 0.3uM
28%
48%
Comp. 3uM +
Inhibidor de MEK 0.3uM
25%
14%

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCIÓN ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **INTELLIKINE, INC.**

(72) Inventor(es) **Pingda REN; Yi LIU; Liansheng LI; Katrina CHAN; Troy Edward WILSON y Simon Fraser CAMPBELL**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
ESTADOUNIDENSE	**61/234,617**	**17/08/2009**	**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **17/08/2010**
No. de solicitud: **PCT/US2010/045816**

(87) Publicación internacional
Fecha: **24/02/2011**
N° publicación: **WO 2011/022439**

(54) Titulo: **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS**

481

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO
PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **INTELLIKINE, INC.**

(72) Inventor(es) **Pingda REN; Yi LIU; Liansheng LI; Katrina CHAN; Troy Edward WILSON y Simon Fraser CAMPBELL**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

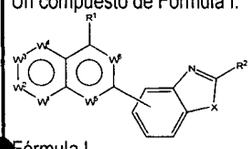
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
ESTADOUNIDENSE		**61/234,617**		**17/08/2009**		**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **17/08/2010**
No. de solicitud: **PCT/US2010/045816**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **24/02/2011**
No. de publicación: **WO 2011/022439**

(54) Titulo: **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS**

Resumen:
Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:
X es O o S o N;
W^1 es N, NR^3, CR^3, o C=O, W^2 es N, NR^4, CR^4, o C=O, W^3 es N, NR^5 o CR^5, W^4 es N, C=O o CR^6, en donde no más de dos átomos de N y no más de dos grupos C=O son adyacentes;
W^5 es N o CR^7;
W^6 es N o CR^8;
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R" en donde R' y R" se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R" en donde R' y R" se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico;
o R^3 y R^4 tomados juntos forman un resto cíclico; y
R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloalquiloxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxi, nitro, fosfato, urea, carbonato, o NR'R" en donde R' y R" se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

482

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-030983- -00000-0000

Fecha: 2012-02-22 14:06:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 482

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐