

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126919- -00015-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-130660- -00000-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 09-126919

54. TITULO INHIBIDORES DE PIRIDOPIRIMIDINONA DE PI3K-alfa

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EXELIXIS INC.

DOMICILIO SAN FRANCISCO CALIFORNIA, ESTADO UNIDOS
DE AMERICA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 28 de mayo de 2013



No. 09-126919- -00015-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 851 DIVISIONAL Folios: 153



No. 13-130660- -00000-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

Señor
 JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 E. S. D.

REF: EXPEDIENTE : 09-126919

SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2008/004807

ACTUACIÓN : PRESENTACIÓN VOLUNTARIA DE PATENTE DIVISIONAL

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente de invención, radicada ante su despacho bajo el expediente citado en la referencia, con el fin informar que se ha decidido realizar presentación voluntaria de una **(01) solicitud DIVISIONAL de este caso.**

Lo anterior según lo establecido en el Artículo 36 de la Decisión 486 CAN., que a la letra dice:

“Artículo 36.- El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

(...)

“A efectos de la división de una solicitud, el solicitante consignará los documentos que fuesen necesarios para formar las solicitudes fraccionarias correspondientes. “

De igual forma, según lo establecido en la Resolución 173 de Enero 11 de 2013 expedida por la Superintendencia de Industria y Comercio, numeral 1.1.6 en donde manifiesta:

1.1.6. Conversión de solicitudes en trámite de Nuevas Creaciones
 (...)

“En el caso de División, el peticionario cancelará la tasa correspondiente para cada una de las divisiones resultantes, conforme a las tasas vigentes al momento de la solicitud de la división”.

(...)

Por lo anterior se presenta dicha solicitud Divisional, para la cual se adjunta:

- Formulario único de División de Solicitudes.
- Recibo de pago para los servicios administrativos según la tasas vigentes



COLOMBIA:

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
 Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
 Parque Central Bavaria
 Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
 10000 NW 25 Th St Unit 1 L
 33172-2204
 MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com

**TM TAMAYO**

ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

- Recibo de pago por Excedente en reivindicaciones
- Copia de Poderes
- Capitulo descriptivo
- Capitulo reivindicatorio
- Resumen

Por lo tanto, respetuosamente solicito se acepte esta División de patente y ordene lo pertinente para que el expediente en mención, siga su curso normal

Del señor Jefe,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ
No.17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

**COLOMBIA:**

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Tel (571) 341 9841 / Fax (571) 243 5423
Parque Central Bavaria
Bogotá D.C. / Colombia / Sur América

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204
MIAMI / FL, U.S.A.

E-mail: consultas@tmtamayo.net
ip@tmtamayo.com

Web: www.tmtamayo.com



No. 13-130660- -00000-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153



No. 09-126919- -00015-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 153

**DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN**

1. Identificación del Trámite

☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

EXELIXIS, INC

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☒

Otro

Número EMPRESA EXTRANJERA

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
USA	220 East Grand Avenue, P.O. Box 511, South San Francisco, CA 94083	San Francisco, CA
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

MAYA RODRÍGUEZ CARLOS ORLANDO

Apellidos y Nombre

17.117.818

Documento de identificación

17.402- C.S.de la J.

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad:
CRA 13 A No. 28-38 Ofc. 2030 MZ 2		BOGOTÁ D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
consultas@tmtamayo.net	2-435423	3-419841

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De: PATENTE DE INVENCION
A:

DIVISION

Expediente
09-126919
De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5. Comprobante de Pago No 13-0050693 Fecha 27-05-2013
Comprobante de Pago No 13-0050695 Fecha 27-05-2013 POR EXCEDENTE EN REIVINDICACIONES

6. Anexos

☐

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☐

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

☐

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

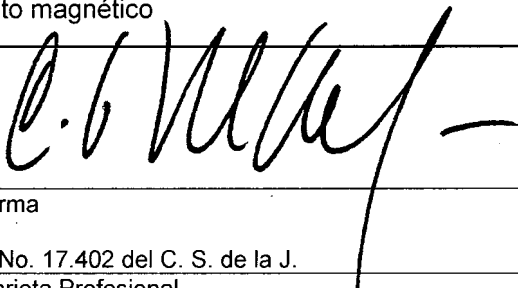
☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
Nombre y apellidos

17.117.818 -Bogotá-
C.C


Firma

No. 17.402 del C. S. de la J.
Tarjeta Profesional

PI02-F05 vr6 (2012-04-19)

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0050693

Bogotá D.C., Mayo 27 de 2013 - 12:05:22

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS NI 830.091.650

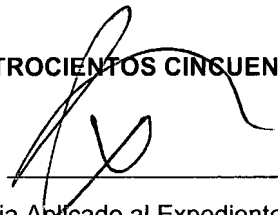
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409691951	27/05/2013	1.440.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8



No. 13-130660- -00000-0000

Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



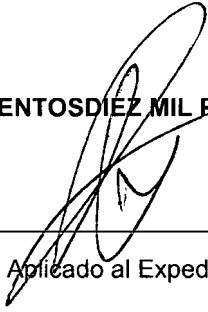
No. 09-126919- -00015-0000

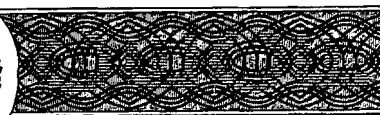
Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 153

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 27 de 2013 - 12:05:23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0050695	
				Bogotá D.C., Mayo 27 de 2013 - 12:05:22	
RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS				NI 830.091.650	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409691951	27/05/2013	1.440.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
7 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	210.000.00	
				=====	
				\$210.000.00	
			=====		
SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
					
			No. 13-130660- -00000-0000		
Responsable: _____			Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
*****			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			Act. 411 PRESENTACION Folios: 153		
			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
					
			No. 09-126919- -00015-0000		
			Fecha: 2013-05-28 16:15:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 851 DIVISIONAL Folios: 153		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Mayo 27 de 2013 - 12:05:23					



N 007410568

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RENOVACIONES", y realizar todos los trámites conducentes para proteger

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

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

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

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

aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y

CECBA - LEY 3004 - GCBR

ACTUACION

070219083506



\$20.00

14:42:24

19/02/2007

CECBA - LEY 3004 - GCBR

ACTUACION

070219053883



\$39.00

14:42:29

19/02/2007



N 007410568

COLEGIO DE ESCRIBANOS
de la CIUDAD DE BUENOS AIRES

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

ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

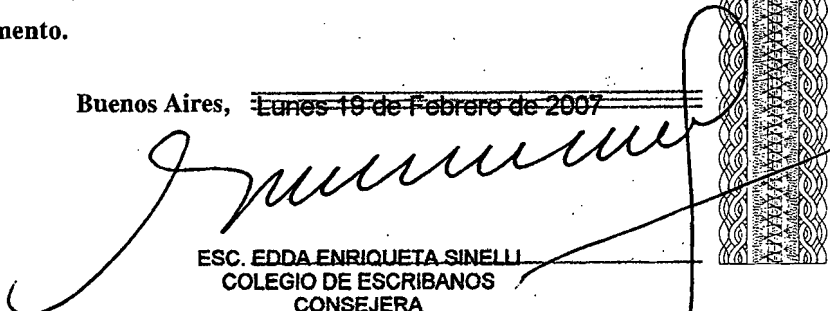


L 007464707

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 070219083506/6 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 19 de Febrero de 2007


ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00104498

1. PAIS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 19/02/20077. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número 070219053883

9. Sello / Timbre

10. Firma



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

Descripción de
la Invención

INHIBIDORES DE PIRIDOPYRIMIDINONA DE PI3K-alfa

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

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

Campo de la invención

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

Antecedentes

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

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

de PI3KCA están asociados con numerosas neoplasias tales como cáncer de ovario (Campbell et al., *Cancer Res* **2004**, 64, 7678-7681; Levine et al., *Clin Cancer Res* **2005**, 11, 2875-2878; Wang et al., *Hum Mutat* **2005**, 25, 322; Lee et al., *Gynecol Oncol* **2005**, 97, 26-34), cáncer cervical, cáncer de mamas (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* **2004**, 3, 772-775; Levine, et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* **2006**, 96, 91-95; Saal et al., *Cancer Res* **2005**, 65, 2554-2559; Samuels y Velculescu, *Cell Cycle* **2004**, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels, et al. *Science* **2004**, 304, 554; Velho et al. *Eur J Cancer* **2005**, 41, 1649-1654), cáncer de endometrio (Oda et al. *Cancer Res.* **2005**, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun et al., *Int J Cancer* **2003**, 104, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene* **2005**, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al., *id.*), cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (Tang et al., *Lung Cancer* **2006**, 51, 181-191; Massion et al., *Am J Respir Crit Care Med* **2004**, 170, 1088-1094), carcinoma de tiroides (Wu et al., *J Clin Endocrinol Metab* **2005**, 90, 4688-4693), leucemia mielógena aguda (AML) (Sujobert et al., *Blood* **1997**, 106, 1063-1066), leucemia mielógena crónica (CML) (Hickey y Cotter *J Biol Chem* **2006**, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann et al. *Acta Neuropathol (Berl)* **2005**, 109, 639-642; Samuels et al., supra).

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

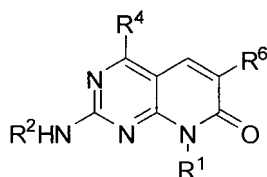
SÍNTESIS DE LA INVENCION

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

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

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

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



I

o uno de sus isómeros individuales, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos, en donde

R¹ es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R⁹;

cada R⁹, cuando está presente, es, de modo independiente, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo o heteroarilo y cuando el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, cada uno solo o como parte de otro grupo dentro de R⁹, están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino.

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

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

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

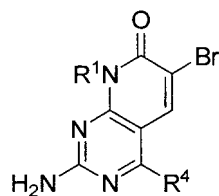
sus isómeros simples, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, o administrar una composición farmacéutica de estos.

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

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

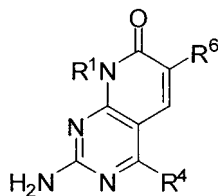
[0014] Un séptimo aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I, que comprende:

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



1

donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I; con un intermediario de la fórmula $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ o $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ donde R^6 y R^9 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I, para obtener un compuesto de la fórmula I:



I

;

- (b) opcionalmente también resolver isómeros individuales;
- (c) opcionalmente también modificar uno de los grupos R^1 , R^2 , R^4 y R^6 ; y
- (d) opcionalmente formar una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Abreviaturas y definiciones

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

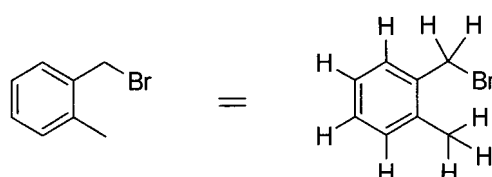
Abreviatura	Significado
Ac	acetilo

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

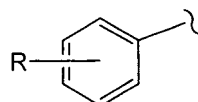
Abreviatura	Significado
μ M	micromol(es) o micromolar
mM	milimolar
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
MS	análisis por espectro de masa
N	normal o normalidad
nM	nanomolar
RMN	espectroscopia por resonancia magnética nuclear
q	cuarteto
TA	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado
t o tr	triplete
TEA	triethylamina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

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

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

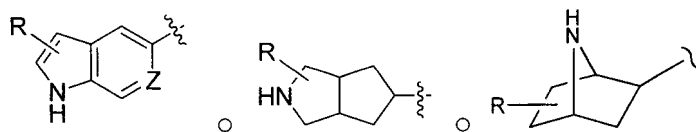


[0018] Si un grupo "R" está representado como "flotante" en un sistema de anillos, como por ejemplo en la fórmula:



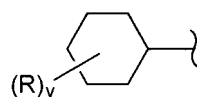
entonces, salvo que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado, implicado o expresamente definido de uno de los átomos del anillo, mientras se forme una estructura estable.

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0036] "Amino" significa -NH_2 .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0075] "Inhibidor de IGF1R" incluye, por ejemplo, Tirfostina AG 1024, compuestos en la Tabla 5a, compuestos en la Tabla 5b y compuestos descritos en el documento WO06/074057.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Formas de realización de la invención

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

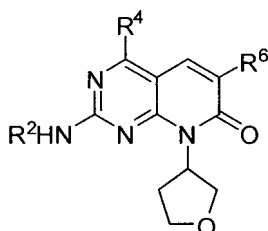
[00113] Otra forma de realización (S) de la invención es un compuesto de la fórmula I, donde R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. Otra forma de realización es donde R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos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

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

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

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

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



I(a)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

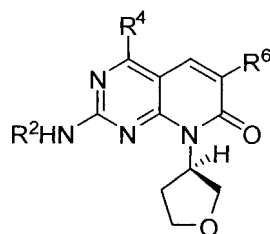
[00123] En otra forma de realización de forma de realización (V), el compuesto de la fórmula I(a) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

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

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

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

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



I(b)

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

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

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

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

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

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

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

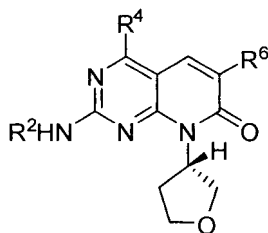
[00132] En otra forma de realización de forma de realización (W), el compuesto de la fórmula I(b) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos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

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

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

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

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



I(c)

donde R², R⁴, R⁶ y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00137] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00138] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R⁴ es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00139] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00140] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la

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

[00141] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c).

[00142] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula

I(c) es aquel en el que R⁶ es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R⁶ es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

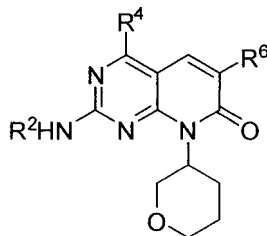
[00143] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R⁶ no está sustituido; y R² y R⁴ son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00144] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(c). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00145] En otra forma de realización de forma de realización (X), el compuesto de la fórmula I(c) es aquel en el que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

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

[00146] Otra forma de realización (Y) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(d)



I(d)

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

[00147] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00148] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00149] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00150] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00151] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d).

[00152] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es

pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

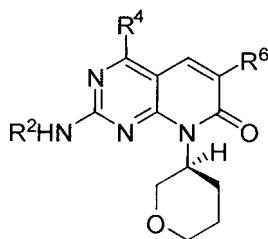
[00153] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula Id) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00154] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de

la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00155] En otra forma de realización de forma de realización (Y), el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(d) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(d).

[00156] Otra forma de realización (Z) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(e)



I(e)

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

[00157] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00158] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel

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

[00159] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00160] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00161] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(e).

[00162] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un

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

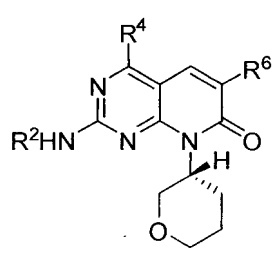
[00163] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00164] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó

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

[00165] En otra forma de realización de forma de realización (Z), el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(e) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(e).

[00166] Otra forma de realización (AA) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(f)



I(f)

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

[00167] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00168] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00169] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00170] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f).

[00171] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la

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

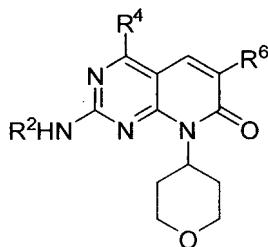
[00172] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00173] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^6 no está sustituido; y R^2 y R^4 son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00174] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00175] En otra forma de realización de forma de realización (AA), el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(f) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 es como se define para un compuesto de la fórmula I(f).

[00176] Otra forma de realización (BB) de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I(g)



I(g)

donde R², R⁴, R⁶ y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00177] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00178] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R⁴ es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00179] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00180] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es alquilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es metilo o etilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la

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

[00181] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^2 es alquilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^2 es metilo o etilo; R^4 es metilo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g).

[00182] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; y R^9 y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R^6 es pirazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula

I(g) es aquel en el que R⁶ es imidazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R⁶ es tiazolilo no sustituido; y todos los demás grupos son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00183] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R⁶ no está sustituido; y R² y R⁴ son como se definen en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I.

[00184] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R⁹; y R⁹ es como se define para un compuesto de la fórmula I(g). En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es hidrógeno; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo no sustituido, imidazolilo no sustituido o tiazolilo no sustituido.

[00185] En otra forma de realización de forma de realización (BB), el compuesto de la fórmula I(g) es aquel en el que R² es metilo o etilo; R⁴ es metilo; R⁶ es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

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

[00186] Otra forma de realización de la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

[00187] Otro aspecto de la invención es un método de inhibición de la actividad proliferativa en una célula, que comprende la administración a una célula o una pluralidad de células de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables y además, opcionalmente como una de sus composiciones farmacéuticas.

[00188] Otra forma de realización (CC) de la invención es un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome, donde la enfermedad está asociada con actividades celulares no controladas, anormales y/o indeseadas efectuadas directa o indirectamente por PI3K α , método que comprende la administración a un ser humano que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I (tal como se define en la síntesis de la invención) o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas. Específicamente,

el compuesto es de la fórmula I (tal como se define en la síntesis de la invención).

[00189] Otra forma de realización (DD) de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

[00190] En otra forma de realización de (EE), la enfermedad es cáncer.

[00191] En otra forma de realización de forma de realización (FF), el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico (incluyendo tumores carcinoides gastrointestinales y tumores estromales gastrointestinales), glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no Hodgkin o carcinoma de tiroides. En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal o glioblastoma. En otra forma de realización (T), el compuesto de la fórmula I está seleccionado de la Tabla 1.

[00192] Otra forma de realización (GG) de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la

administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1, opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios agentes quimioterapéuticos.

[00193] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, un análogo de rapamicina, un agente alquilante, un taxano, un platino, un inhibidor de EGFR y un inhibidor de ErbB2. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, temozolomida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), HKI-272, pelitinib, canertinib y lapatinib. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, temozolomida, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, trastuzumab, erlotinib y lapatinib. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de rapamicina, paclitaxel, carboplatino y erlotinib.

[00194] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo

independiente, de un platino y un taxano. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y paclitaxel.

[00195] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de EGFR. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de EGFR. En otra forma de realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR seleccionado de lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE778, HKI-272, EKB-569 y CI1033.

[00196] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de ErbB2. En otra forma de realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de ErbB2 seleccionado de lapatinib, EXB-569, HKI272, CI1033 y PKI-166.

[00197] En otra forma de realización de forma de realización (GG), uno o varios de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD 001, TAFA 93, PI103 y SF1126. En otra forma de realización, uno de los agentes quimioterapéuticos es rapamicina.

[00198] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente además como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente

aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con radiación.

[00199] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios anticuerpos.

[00200] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con cirugía.

[00201] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con una o varias terapias hormonales.

[00202] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de leucemia mielógena aguda que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables; en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, el anticuerpo está seleccionado de Gemtuzumab ozogamicina (Milotarg), α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb y trastuzumab. En otra

forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de Imatinib (es decir, Gleevec®), PKC412, CEP-701, daunorrubicina, doxorubicina, citarabina (ara-C), un fármaco de antraciclina tales como daunorrubicina o idarrubicina (Daunomicina, Idamicina), 6-tioguanina y un factor estimulante de colonias de granulocitos tales como Neupogen o leuquina.

[00203] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, inmunoterapia y uno o varios anticuerpos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de Imatinib (es decir, Gleevec®), PKC412, hidroxiurea (Hydrea), citosina, arabinósido de citosina, dasatinib, AMN107, VX680 (MK0457) y citarabina (ara-C); en otra forma de realización, uno o varios de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de Imatinib (es decir, Gleevec®) y dasatinib. En otra forma de realización, la inmunoterapia

está seleccionada de terapia con interferón tal como interferón- α .

[00204] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de próstata que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía (incluso criocirugía), radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, uno o varios anticuerpos y una o varias terapias hormonales. En otra forma de realización, uno o dos de los anticuerpos es α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de rapamicina, mitoxantrona, prednisona, docetaxel (Taxotere), doxorubicina, etopósido, vinblastina, paclitaxel y carboplatino. En otra forma de realización, uno o dos de las terapias hormonales es terapia de privación de andrógenos o terapia de supresión de andrógenos. En otra forma de realización, uno o dos de los tratamientos es un taxano.

[00205] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de melanoma que comprende la administración a un paciente de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, una o varias inmunoterapias, una o varias terapias hormonales y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de un agente alquilante, un taxano, un platino y un inhibidor de Raf. En otra forma de realización, uno o dos agentes quimioterapéuticos están seleccionados de sorafenib, Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), dacarbazina, rapamicina, mesilato de imatinib (Gleevec®), sorafenib, cisplatino, carboplatino, dacarbazina (DTIC), carmustina (BCNU), vinblastina, temozolomida (Temodar), Melfalan e imiquimod (Aldara). En otra forma de realización, una o dos de las inmunoterapias están seleccionadas de ipilimumab, interferón-alfa y/o interleuquina-2. En otra forma de realización, una o dos de las terapias hormonales es tamoxifeno.

[00206] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de colon o cáncer rectal que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus

sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, la cirugía está seleccionada de excisión local, electrofulguración, resección segmental del colon, polipsectomía, resección transanal local, resección anterior inferior, resección abdominoperineal y exenteración pélvica. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, capecitabina (Xeloda), irinotecano (Camptosar), FOLFOX (ácido folínico, 5-FU, oxaliplatino) y leucovorina. En otra forma de realización, uno o dos de los anticuerpos está seleccionado de cetuximab (Erbix) y bevacizumab (Avastin).

[00207] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de páncreas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto

seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), 5-fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, un taxano (incluyendo paclitaxel y docetaxel), topotecano, irinotecano, capecitabina, estreptozocina, erlotinib (Tarceva), cetuximab, leucovorina y capecitabina (Xeloda).

[00208] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de mama que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, una o varias terapias hormonales y uno o varios anticuerpos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de lapatinib (Tykerb[®]), Paclitaxel (Taxol[®]), docetaxel, capecitabina, ciclofosfamida (Cytosan), CMF (ciclofosfamida, fluoruracilo y metotrexato), metotrexato, fluorouracilo, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, carboplatino (Paraplatin),

cisplatino (Platinol), vinorelbina (Navelbine), capecitabina (Xeloda), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane), AC (adriamicina y ciclofosfamida), adriamiclina y pamidronato o ácido zoledrónico (para tratar debilidad ósea). En otra forma de realización, una o dos de las terapias hormonales están seleccionadas de tamoxifeno, toremifeno (Fareston), fulvestrant (Faslodex), acetato de megestrol (Megace), ablación ovárica, raloxifeno, análogos de una hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (incluyendo goserelina y leuprolida), acetato de megestrol (Megace) y uno o dos inhibidores de la aromatasa; en otra forma de realización, uno o dos de los inhibidores de la aromatasa están seleccionados de letrozol (Femara), anastrozol (Arimidex) y exemestano (Aromasin). En otra forma de realización, uno o varios de los anticuerpos están seleccionados de α IGF-1R A12 MoAb, α IGF-1R 19D12 MoAb, α IGF-1R h7C10 MoAb, α IGF-1R CP-751871 MoAb, bevacizumab (Avastin) y trastuzumab.

[00209] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de mama que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y Tabla 2 y Tabla 3 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos

seleccionados de uno o varios agentes quimioterapéuticos y uno o varios anticuerpos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de rapamicina, lapatinib y erlotinib. En otra forma de realización, uno de los anticuerpos es trastuzumab.

[00210] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, Zactima (ZD6474), Paclitaxel, Docetaxel (Taxotere®), gemcitabina (Gemzar®), vinorelbina, irinotecano, etopósido, vinblastina, erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa) y pemetrexed. En otra forma de realización, uno de los anticuerpos es bevacizumab. En otra forma de realización, el agente quimioterapéutico está seleccionado de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel (Taxotere®) y erlotinib (Tarceva®).

[00211] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de pulmón de células

pequeñas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de un platino (tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), gefitinib, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, etopósido, fosfamida, ifosfamida, ciclofosfamida, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), doxorubicina, vincristina, gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, topotecano, irinotecano, metotrexato y docetaxel.

[00212] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer papilar o anaplásico de tiroides que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador,

excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, terapia con yodo radiactivo, una o varias terapias hormonales y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de píldoras hormonales tiroideas, doxorubicina y un platino. En otra forma de realización, una de las terapias hormonales es ablación con radioyodo.

[00213] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de endometrio que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, una o varias terapias hormonales y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, una o dos de las terapias hormonales están seleccionadas de acetato de megesterol, tamoxifeno y una progestina que incluyen acetato de medroxiprogesterona (Provera) y acetato de megesterol (Megace). En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; en otro ejemplo, cisplatino), un taxano (incluyendo paclitaxel), doxorubicina

(adriamicina), ciclofosfamida, fluorouracilo (5-FU), metotrexato y vinblastina.

[00214] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer de ovario que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y Tabla 2 y Tabla 3 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios anticuerpos y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno de los anticuerpos está seleccionado de bevacizumab. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de un compuesto que contiene platino (incluyendo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), un taxano (incluyendo paclitaxel y docetaxel), topotecano, una antraciclina (incluyendo doxorrubicina y doxorrubicina liposomal), gemcitabina, ciclofosfamida, vinorelbina (Navelbina), hexametilmelamina, ifosfamida, etopósido, bleomicina, vinblastina, ifosfamida, vincristina y ciclofosfamida. En otra forma de realización, uno o varios de los tratamientos están seleccionados de uno o dos agentes quimioterapéuticos donde los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de un platino y un taxano.

[00215] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de glioblastoma que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, uno o varios agentes antiapopléjicos y uno o varios agentes para reducir la hinchazón. En otra forma de realización, el tratamiento por radiación está seleccionado de radiación de haces externos, radioterapia intersticial y radiocirugía estereotáctica. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de carmustina (BCNU), erlotinib (Tarceva), bevacizumab, gefitinib (Iressa), rapamicina, temozolomida, cisplatino, BCNU, lomustina, procarbazona y vincristina. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes antiapopléjicos está seleccionado de difenilhidantoína (Dilantin). En otra forma de realización, uno o dos de los agentes para reducir hinchazón está seleccionado de dexametasona (Decadrón). En otra forma de realización, uno de los tratamientos es uno o dos agentes quimioterapéuticos; en otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de erlotinib y temozolomida.

[00216] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer cervical que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, la cirugía está seleccionada de criocirugía, cirugía láser, escisión electroquirúrgica de asa, conización, histerectomía simple y histerectomía radical y disección nodal linfática pélvica. En otra forma de realización, la radiación está seleccionada de radioterapia de haces externos y braquiterapia. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados de un compuesto de platino (tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), paclitaxel, topotecano, ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y fluorouracilo.

[00217] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de tumor carcinoide gastrointestinal que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente

aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación, inmunoterapia y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, te cirugía está seleccionado de escisión y electrofulguración. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos está seleccionado de ciproheptadina, SOM230, octreotida y lanreotida. En otra forma de realización, la inmunoterapia es un interferón.

[00218] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de tumor estromal gastrointestinal que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de mesilato de imatinib (Gleevec), sunitinib (Sutent) y nilotinib (AMN107).

[00219] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, ablación con radiofrecuencia, ablación con etanol, criocirugía, embolización arterial hepática, quimioembolización, radiación y uno o varios agentes quimioterapéuticos. En otra forma de realización, la cirugía está seleccionada de resección y trasplante. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de sorafenib, 5-fluorouracilo y cisplatino.

[00220] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de linfoma no Hodgkin que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o

diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de radiación, uno o varios agentes quimioterapéuticos, terapia con interferón, uno o varios anticuerpos y trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica. En otra forma de realización, uno o dos de los agentes quimioterapéuticos están seleccionados, de modo independiente, de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), clorambucilo, fludarabina y etopósido. En otra forma de realización, el anticuerpo está seleccionado de rituximab, ibritumomab tiuxetano, tositumomab y alemtuzumab; en otra forma de realización, el anticuerpo es rituximab.

[00221] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g)) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con radiación y cirugía.

[00222] Otra forma de realización de la invención es un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 opcionalmente como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables o

una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f) o I(g) o un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con radiación y uno o dos agentes quimioterapéuticos.

Compuestos representativos

[00223] Los compuestos representativos de la fórmula I están representados más abajo. Los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan en alcance de la invención de modo alguno. Los compuestos de la invención se denominan de acuerdo con la aplicación sistemática de las reglas de la nomenclatura acordadas según la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) y el Chemical Abstracts Service (CAS). Los nombres se generaron usando ACD/Labs de software 8.00 release, versión del producto 8.08. Cada uno de los compuestos mencionados en la Tabla 1 se puede preparar como un isómero individual (de ser aplicable), así como una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Tabla 1

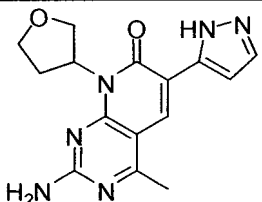
Ejempl o	Estructura	Nombre
1		2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
2		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
3		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
4		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
5		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
6		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
7		2-amino-4-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
8		2-amino-4-metil-8-(<i>tetrahidrofuran</i> -3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
9		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)- <i>tetrahidrofuran</i> -3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
10		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)- <i>tetrahidrofuran</i> -3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
11		2-amino-4-metil-8-(<i>tetrahidro-2H</i> -piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
12		2-amino-4-metil-8-(<i>tetrahidro-2H</i> -piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
13		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)- <i>tetrahidro-2H</i> -piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
14		2-amino-4-metil-8-[(3R)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-2-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
15		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H- imidazol-2-il}-4-metil-8- (tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
16		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4- metil-8-(tetrahidrofuran-3- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
17		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H- imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3S)- tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
18		2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4- metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3- il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
19		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H- imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3R)- tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona

Tabla 1

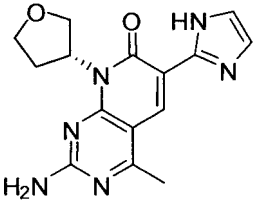
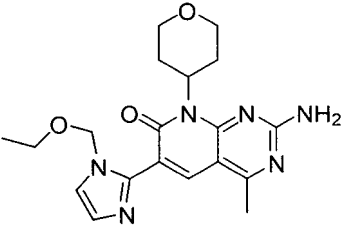
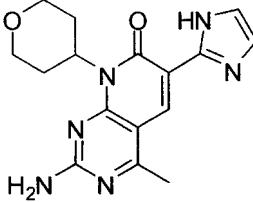
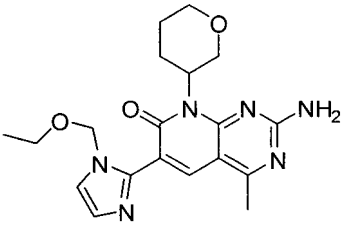
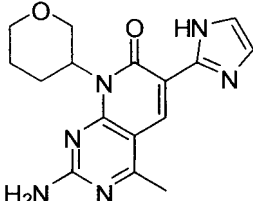
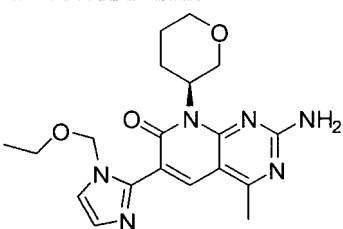
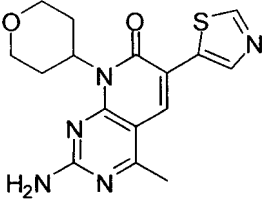
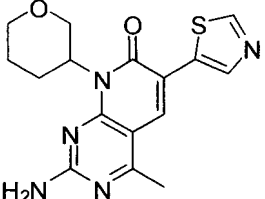
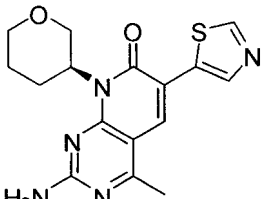
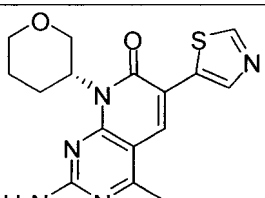
Ejempl o	Estructura	Nombre
20		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
21		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
22		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
23		2-Amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
24		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
25		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
26		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
27		2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
28		2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
29		2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
30		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona
31		2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

Tabla 1

Ejempl o	Estructura	Nombre
32		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H- piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
33		2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H- piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5- il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)- ona
34		2-amino-4-metil-8-[(3S)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona
35		2-amino-4-metil-8-[(3R)- tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3- tiazol-5-il)pirido[2,3- d]pirimidin-7(8H)-ona

Administración general

[00224] En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprende un inhibidor de f PI3K de acuerdo con la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización determinadas, la administración es por vía oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por cualquiera de los modos aceptados de

administración o agentes para cumplir utilidades similares. En consecuencia, la administración puede ser, por ejemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en formas de dosificación en forma sólida, semisólida, polvo liofilizado o líquido, tal como por ejemplo, comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de gelatina elástica blanca y dura, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, con preferencia en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración simple de dosis exactas.

[00225] Las composiciones incluirán un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de esta descripción como agente activo, y, además, puede incluir portadores y adyuvantes, etc.

[00226] Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes, perfumantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar con varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También se puede desear incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir por el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[00227] Si se desea, una composición farmacéutica de los compuestos de esta descripción también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo,

ácido cítrico, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

[00228] La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas) y biodisponibilidad de la sustancia fármaco. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran baja biodisponibilidad sobre la base del principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar por incremento del área de superficie, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente estadounidense N.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1.000 nm en el que el material activo se soporta en una matriz de macromoléculas entrecruzadas. La patente estadounidense N.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en que la sustancia fármaco se pulveriza a nanopartículas (tamaño de partículas promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de matriz y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe biodisponibilidad muy marcada.

[00229] Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles y fisiológicamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etano, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), sus mezclas

adecuadas, aceites vegetales (tales como, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de una cubierta tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y por el uso de tensioactivos.

[00230] Una vía de administración específica es la oral, mediante un régimen de dosis diario conveniente que se puede ajustar de acuerdo con la gravedad del estado de enfermedad tratado.

[00231] Las formas de dosis sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosis sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) rellenos o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y goma de acacia, (c) humectantes como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o mandioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de solución como por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de absorción como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes como por ejemplo, caolín y bentonita, e (i) lubricantes como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio,

polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores.

[00232] Las formas de dosis sólidas descritas anteriormente se pueden preparar con cubiertas y cáscaras tales como cubiertas entéricas y otras cubiertas bien conocidas en la técnica. Estas pueden comprender agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que solo liberen el compuesto o compuestos activos en una parte determinada del aparato intestinal en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar son sustancias y ceras poliméricas. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, según corresponda con uno o más excipientes mencionados anteriormente.

[00233] Las formas de dosis líquidas para administración oral y parenteral incluyen, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosis se preparan, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc., un compuesto(s) de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceites de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo), glicerol, alcohol

tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitanos; o mezcla de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión.

[00234] Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isotearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

[00235] Las composiciones para administración rectal o vaginal son por ejemplo, supositorios que se pueden preparar por la mezcla de los compuestos de la presente invención con por ejemplo excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal y en consecuencia se funden en una cavidad adecuada y liberan allí el componente activo.

[00236] Las formas de dosis para administración tópica de un compuesto de esta invención incluye ungüentos, polvos, spray e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y/o cualquiera de los conservantes, amortiguadores o propelentes, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oculares también están contempladas en el alcance de esta invención.

[00237] Los gases comprimidos se pueden usar para dispersar un compuesto de esta invención en forma de

aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

[00238] Generalmente, de acuerdo con el modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de un compuesto(s) de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición estará entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto(s) de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con el resto de excipientes farmacéuticos adecuados.

[00239] Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosis son conocidas, o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición que se administra, en cualquier caso, contendrá una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de un estado de enfermedad de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

[00240] Los compuestos de la invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva que variará de acuerdo con una variedad de factores que incluye la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de los estados de enfermedad

particulares, y la terapia que experimenta el huésped. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosis en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, un ejemplo es una dosis en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal por día. La dosis específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de numerosos factores que incluyen las necesidades del paciente, la gravedad de la enfermedad tratada, y la actividad farmacológica del compuesto usado. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida para los expertos en la técnica.

[00241] Si se formula en forma de dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente y otros agentes farmacéuticamente activos dentro de su rango de dosis aprobado. Los compuestos de la presente invención en forma alternativa se pueden usar secuencialmente con agentes farmacéuticamente aceptables conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

UTILIDAD

[00242] Los compuestos de esta invención se han analizado usando el ensayo descrito en el Ejemplo biológico 1 para determinar la actividad inhibidora de PI3K. Los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar enfermedades, e particular cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye a su patología y/o sintomatología incluye cáncer de mamas,

cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer pancreático, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), o carcinoma de tiroides.

[00243] Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de PI3K y su inhibición por los compuestos son conocidos en la técnica. Para mayores detalles de un ensayo *in vitro* para medir la actividad de PI3K ver Ejemplos biológicos, Ejemplo 1 *infra*. Siguiendo los ejemplos descritos en la presente, así como los descritos en la técnica, los expertos en la técnica pueden determinar la actividad inhibidora de un compuesto de esta invención.

[00244] Los ensayos para medir la eficacia *in vitro* en el tratamiento del cáncer son conocidos en la técnica. Para mayores detalles de ensayos basados en células ver Ejemplos biológicos, Ejemplo 2, 3, y 4 *infra*. Siguiendo los ejemplos descritos en la presente, así como los descritos en la técnica, los expertos en la técnica pueden determinar la actividad basada en célula de un compuesto de la invención.

[00245] Los modelos *in vivo* adecuados para el cáncer son conocidos para los expertos en la técnica. Para mayores detalles de modelos *in vivo* para adenocarcinoma de próstata, glioblastoma, carcinoma de pulmón y adenocarcinoma de mamas, ver Ejemplos biológicos 5, 6, 7, 8, 9 y 10, *infra* y se pueden usar para determinar la actividad basada en células de los compuestos de la invención.

Síntesis general

[00246] Los compuestos de esta invención se pueden obtener por los procedimientos de síntesis que se describen a continuación. Los materiales de partida y reactivos usados para preparar estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents para Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos por los que se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y serán sugeridas por los expertos en la técnica con referencia a esta descripción. Los material de partida y los intermediarios de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluye pero sin limitación filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos de espectros.

[00247] A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descriptas en la presente ocurren a presión atmosféricas y en un rango de temperatura de

aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C , más específicamente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C y más específicamente a aproximadamente temperatura ambiente (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20°C . A menos que indique de otro modo (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera de nitrógeno.

[00248] Los profármacos se pueden preparar por técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales por manipulación de rutina o *in vivo*. Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Una descripción completa de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en la presente por referencia para todos los propósitos.

[00249] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, puede tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura. Los compuestos de la fórmula I que se pueden preparar mediante la síntesis descrita en la presente pueden existir como estereoisómeros simples, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros simples, racematos y sus mezclas, y los isómeros geométricos se consideran

dentro del alcance de esta invención. Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma enólica; cuando una amida está presente, la molécula puede existir como ácido imídico; y cuando está presente una enamina, la molécula puede existir como una imina. Todos estos tautómeros están dentro del alcance de la invención. En particular, imidazol-5-ilo y pirazol-5-ilo también pueden existir en sus respectivas formas tautoméricas imidazol-4-ilo y pirazol-3-ilo. Independientemente de que estructura o terminología se use, cada tautómero está incluido dentro del alcance de la invención.

[00250] La presente invención también incluye derivados de N-óxidos y derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de la fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se puede convertir a un N-óxido por métodos bien conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de la fórmula I contienen grupos tales como hidroxil, carboxil, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con un "grupo protector" o "grupo que protege". Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados se puede hallar en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Los derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

[00251] Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros de las mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos

en la técnica. Por ejemplo, los isómeros (R) y (S) óptimamente activos se pueden preparar usando sintones de síntesis quiral o reactivos quirales o resueltos usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (R- y S-isómeros) se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por: formación de sales o complejos diastereoisoiméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; por medio de la formación de derivados diastereoisoiméricos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido por la separación de enantiómeros modificados o no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descriptos anteriormente, se puede requerir una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes óptimamente activos o por la conversión de enantiómero al otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el mayor componente enantiómero se puede enriquecer adicionalmente (con pérdida concomitante de rendimiento) por recristalización.

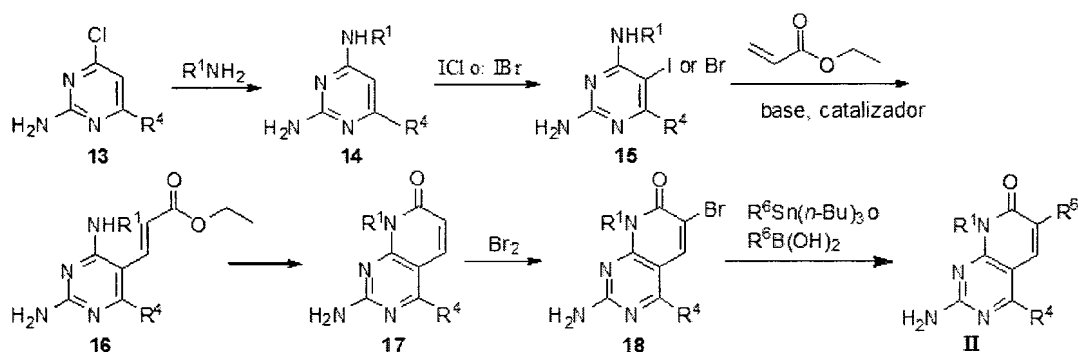
[00252] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se

consideran equivalentes a las formas no solvatadas de la presente invención.

[00253] Las reacciones químicas para la preparación de los compuestos de esta invención son conocidas por los expertos en la técnica. En efecto, existe más de un proceso para preparar los compuestos de la invención. Para ejemplos específicos, ver M. Barvian et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspárec et al. Tetrahedron Letters 2003, 44, 4567-4570; y las referencias allí citadas. Ver también publicación pre-grant U.S. US2004/0009993 A1 (M. Angiolini et al.), que se incorpora en la presente por referencia y las referencias allí citadas. Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la invención. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia.

[00254] Un compuesto de la fórmula II, donde R^1 es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-, R^2 es hidrógeno, R^4 es metilo o etilo y R^6 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^9 (tal como se define en la síntesis de la invención para un compuesto de la fórmula I) se puede preparar de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1



[00255] Un intermediario de la fórmula **14** se prepara haciendo reaccionar intermediario de la fórmula **13** asequible en comercios con una amina primaria R^1NH_2 asequible en comercios (como la amina libre o una de sus sales, tal como una sal HCl) en solventes tales como agua y como una mezcla de agua/etanol, en presencia de una base como TEA y calentando la reacción. El intermediario **14** se trata luego con monoclóruo de yodo o monobromuro de yodo en un solvente como metanol a aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente la noche o menos, lo necesario para que se completada la reacción para formar **15**. Después de completar, el residuo se puede triturar con acetona. De modo alternativo, después de completar, la mezcla de reacción se puede verter en tiosulfato de sodio $0,2\text{ N}$ para neutralizar el exceso de yodo.

[00256] El intermediario **15** se hace reaccionar luego en un solvente, tales como DMA o DMF, con acrilato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina y en presencia de un catalizador como $Pd(OAc)_2$ en presencia de (+)BINAP o un catalizador como $(Pd(PPh_3)_4)$. La reacción se calienta hasta aproximadamente $95-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se deja reaccionar durante aproximadamente la noche o menos, lo necesario para

que la reacción se complete para formar **16**. **16** luego se purifica opcionalmente por cromatografía en columna.

[00257] Se prepara **17** por tratamiento de **16** con DBU opcionalmente en presencia de una base como DIEA a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calienta a reflujo o aproximadamente 170 °C y se deja proceder hasta completar, durante aproximadamente 5-15 h. Tras evaporar el solvente, el residuo se tritura con acetona y se recoge por filtración para obtener **17**. De modo alternativo, la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y luego se purifica directamente por cromatografía en columna.

[00258] El **18** se prepara haciendo reaccionar **17** con un agente de bromación como Br₂ en un solvente como DCM a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agita durante aproximadamente cuatro horas hasta la noche. El producto resultante se filtra y luego se suspende en un solvente como DCM y se trata con una base como trietilamina. Las capas orgánicas se lavan con agua y se secan sobre un agente de secado como Na₂SO₄ para obtener **18**. De modo alternativo, después de completar, la mezcla de reacción se concentra parcialmente y se añade acetona, seguido de concentración y precipitación en un solvente como acetato de etilo que luego se puede recoger por filtración para obtener **18**.

[00259] Se puede realizar un acoplamiento de Suzuki en **18** usando un ácido borónico (o éster) de la fórmula R⁶B(OH)₂ en un solvente como una mezcla de DME-H₂O o como una mezcla de dioxano-H₂O, en presencia de un catalizador como Pd(dpppf)₂ y en presencia de una base como trietilamina. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo o a aproximadamente 95-100 °C durante aproximadamente 4 h.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide con agua y acetato de etilo. Después de separar, la capa orgánica se seca sobre un agente de secado como Na_2SO_4 para obtener un compuesto de la fórmula **II**.

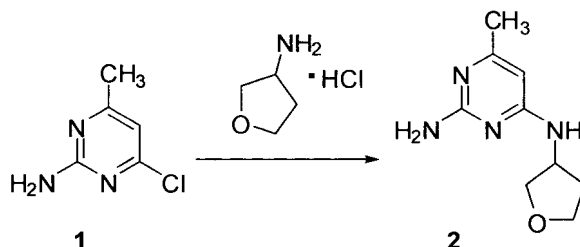
[00260] De modo alternativo, se puede llevar a cabo un acoplamiento de Stille en **18** (ya sea como la base libre o como una sal como una sal de HBr) usando un reactivo de estaño de la fórmula $\text{R}^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$, en un solvente como tolueno, en presencia de un catalizador como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y opcionalmente en presencia de una base como trietilamina de base de Hunig. La reacción se calienta a aproximadamente 80-110 °C durante aproximadamente cuatro horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puede purificar por cromatografía en columna para obtener un compuesto de la fórmula **II**. De modo alternativo, después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade KF al 40% en alúmina. La mezcla se filtra luego a través de Celite para eliminar la alúmina y el Celite luego se lava con un solvente como acetato de etilo. El filtrado resultante se puede lavar luego con KF acuoso 1 M y salmuera. Las capas orgánicas se secan sobre un agente de secado como MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo luego se puede triturar con cloruro de metileno y hexano para obtener un compuesto de la fórmula **II**.

Ejemplos de síntesis

Intermediario 6(a)

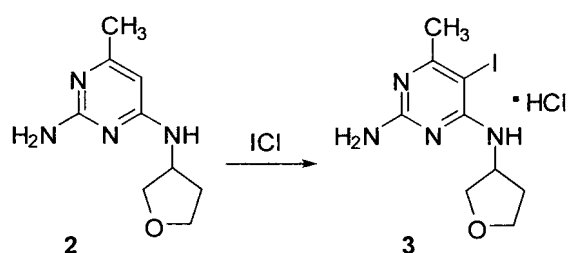
Bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

Etapas 1



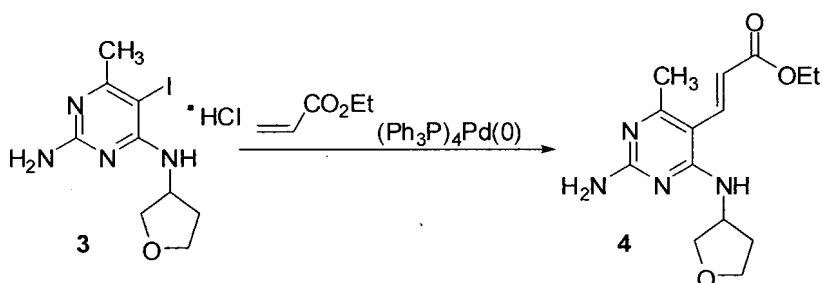
[00261] A una solución de 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (8,10 g, 56,63 mmol, Aldrich) y clorhidrato de *R,S*-tetrahydrofuran-3-ilamina (7,0 g, 56,64 mmol, Small Molecules), se añadieron H₂O (70 mL), EtOH (30 mL) y trietilamina (28,0 mL, 198,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo moderado durante 120 h. El control de la reacción por LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las sustancias orgánicas volátiles se eliminaron a presión reducida y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se redujo hasta aproximadamente la mitad del volumen y se secó en un liofilizador durante la noche para obtener un rendimiento cuantitativo de 6-metil-*N*⁴-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina. ¹H RMN (400 MHz, CH₃OD); δ 5,93 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (m, 1H); MS (EI) para C₉H₁₄N₄O: 195,1 [MH]⁺.

Etapa 2



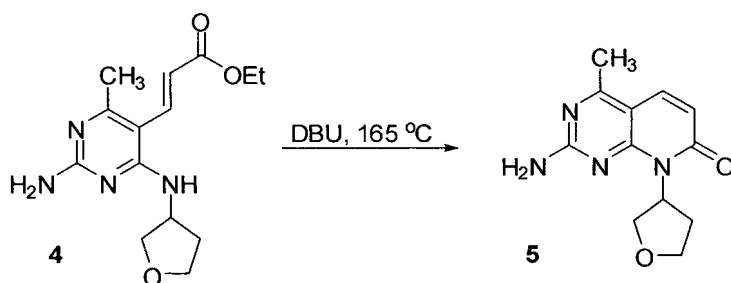
[00262] A la solución de 6-metil-*N*⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina (10,90 g, 56,18 mmol) en metanol (150 mL), que se enfrió en un baño de hielo y agua, se añadió ICl (solución 1,0 M de diclorometano, 85 mL, 84,27 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se controló con LC/MS. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en tiosulfato de sodio 0,2 N y se agitó durante 20 minutos para neutralizar el exceso de yodo. A ello se añadió solución acuosa sat. de NaHCO₃ para neutralizar HI generado de la reacción. La reacción se extrajo en diclorometano (50mL x 6) y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el solvente en un evaporador rotativo, se purificó por cromatografía en columna (30% de acetato de etilo/hexano al 100% de acetato de etilo) para obtener 2,53 g sólidos (14,0% de rendimiento) de 5-yodo-6-metil-*N*⁴-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4-diamina en forma de un polvo marrón. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4,73 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,06 (m, 1H). MS (EI) para C₉H₁₃IN₄O:321,0 [MH]⁺.

Etapa 3



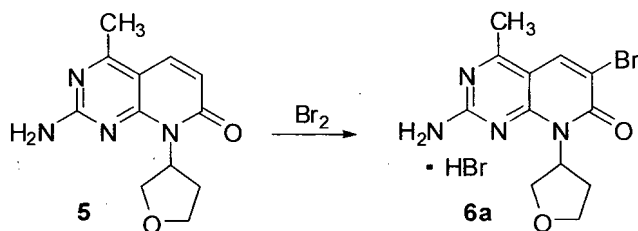
[00263] A una mezcla de *N*⁴-etil-5-yodo-6-metilpirimidin-2,4-diamina (1,80 g, 5,62 mmol), acrilato de etilo (1,84 mL, 16,86 mmol), trietilamina (2,40 mL, 16,86 mmol) en DMF (30 mL), que se prepurgó con nitrógeno durante 5 minutos, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 650 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante la noche. Después de completar, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo en acetato de etilo (5 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta sequedad en un evaporador rotativo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en columna (50% de acetato de etilo/hexano al 100% de acetato de etilo) para dar un polvo amarillo (1,45 g, 88% de rendimiento) de 3-(2-amino-4-metil-6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)acrilato de (*E*)-etilo en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67(d, $J=15,9\text{Hz}$, 2H), 6,05(d, $J=15,9\text{Hz}$, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,68(m, 1H), 4,27(t, 3H), 3,97(m, 2H), 3,83(m, 1H), 3,68(m, 1H), 2,33(s, 3H), 1,84(m, 1H), 1,64(m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: 293,1 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 4



[00264] Un recipiente de base redonda se cargó con 3-(2-amino-4-metil-6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)acrilato de (*E*)-etilo (1,45 g, 4,96 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 3,0 mL, 19,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna (100% de acetato de etilo al 5% de MeOH/acetato de etilo) para obtener 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido marrón (623,0 mg, 51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 7,68 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 6,38 (d, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,36 (q, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,15 (m, 1H) (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 247,1 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 5



[00265] A una solución de 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (125 mg, 0,508 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió bromo (52 μL , 1,02 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se controló por LC-MS

y TLC. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen original y se añadió acetona. La mezcla se concentró y se añadió acetato de etilo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en forma de un polvo amarillento, 185,0 mg (89% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8,40 (s, 1H), 7,45 (br., 2H), 6,20 (m, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,85 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 324,1 $[\text{M}]^+$, 326,1 $[(\text{M}+2\text{H})]^+$.

[00266] Intermediario 6(b): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el clorhidrato de *R,S*-tetrahydrofuran-3-ilamina usando en la preparación del intermediario 6(a) con clorhidrato de *R*-tetrahydrofuran-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,22-6,10 (m, 1H), 6,01 (br s, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 325, 327 $[\text{MH}]^+$ (patrón de isótopo de Br). Pureza de HPLC analítica 83%.

[00267] Intermediario 6(c): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando el clorhidrato de *R,S*-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con clorhidrato de *S*-tetrahydrofuran-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,21-6,10 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,91-3,79 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H); MS (EI)

para $C_{12}H_{13}BrN_4O_2$: 325, 327 $[MH]^+$ (patrón de isótopo de Br). Pureza de HPLC analítica 90%.

[00268] Intermediario 6(d): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando clorhidrato de R,S-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con tetrahydro-2H-piran-4-amina. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 5,15 (br s, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,46 (dd, 2H); MS (EI) para $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$: 339, 341 $[MH]^+$ (patrón de isótopo de Br). Pureza de HPLC analítica de 92%.

[00269] Intermediario 6(e): De modo similar, se preparó bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona reemplazando clorhidrato de R,S-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con R,S-tetrahydro-2H-piran-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO); δ 8,41 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 5,53 (bs, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (m, 1), 3,39 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,69 (m, 3H); MS (EI) para $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$: 338,9 (M+), 340,9 (M+2).

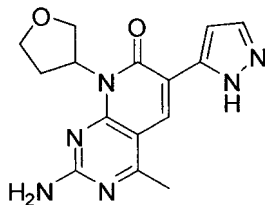
[00270] Intermediario 6(f): Se puede preparar (S)-2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando el procedimiento descrito para el Intermediario 6(a) reemplazando clorhidrato de R,S-tetrahydrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con clorhidrato de (S)-tetrahydrofuran-3-ilamina.

[00271] Intermediario 6(g): Se puede preparar (R)-2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando el procedimiento descrito para el Intermediario 6(a) reemplazando

clorhidrato de R,S-tetrahidrofuran-3-ilamina usado en la preparación del Intermediario 6(a) con clorhidrato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilamina.

Ejemplo 1

2-Amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



[00272] Una mezcla de bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (100 mg, 0,247 mmol) preparada tal como se describió para el Intermediario 6(a), ácido 1*H*-pirazol-5-ilborónico (41,4 mg, 0,371 mmol), Pd(dpppf)₂ (20,1 mg, 0,0247 mmol), TEA (100 mg, 0,99 mmol), dioxano (0,8mL) y agua (0,2 mL) se calentó hasta 95 °C durante 3 horas (controlado por LC/MS). Enfriando hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo. Después de separar, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄. El producto 2-amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (27,7 g, 36%) se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (bd, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,35~4,20 (m, 1H), 4,05~3,75 (m, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,48~2,40 (m, 1H), 2,13~2,0 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

[00273] Los compuestos en los Ejemplos 2, 3, 4 y 5 se prepararon usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 reemplazando el Intermediario 6(a) usado en el Ejemplo 1 con el Intermediario 6(c), el Intermediario 6(b),

el Intermediario 6(d) y el Intermediario 6(e), respectivamente.

[00274] Ejemplo 2: 2-Amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 6,30~6,20 (m, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 5,46 (bs, 2H), 4,44~4,00 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,55~2,46 (m, 1H), 2,23~2,13 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

[00275] Ejemplo 3: 2-Amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,48~6,38 (m, 1H), 4,44~4,40 (m, 1H), 4,19~3,97 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,59~2,50 (m, 1H), 2,23~2,15 (m, 1H). MS (EI) para C₁₅H₁₆N₆O₂: 313,2 (M+1⁺).

[00276] Ejemplo 4: 2-Amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 7,7~7,2 (m, 3H), 6,95 (bs, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,2~4,00 (m, 2H), 3,1~2,8 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,50~1,40 (m, 2H), 1,0~0,8 (m, 2H). MS (EI) para C₁₆H₁₈N₆O₂: 327,2 (M+1⁺).

[00277] Ejemplo 5: 2-Amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,0 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 6,91 (bs, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,70~1,60 (m, 3H). MS (EI) para C₁₆H₁₈N₆O₂: 327,2 (M+1⁺).

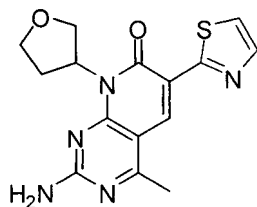
[00278] Ejemplos 6: Se puede preparar 2-amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 1

reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 1 con el Intermediario 6(f).

[00279] Ejemplo 7: La 2-amino-4-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-8-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona se puede preparar usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 1 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 1 con el Intermediario 6(g).

Ejemplo 8

2-Amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



[00280] A una solución de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (60 mg, 0,185 mmol) preparada usando los procedimientos descritos para el Intermediario 6(a), en tolueno (5 mL) y tributylstanniltiazol (139 mg, 0,370 mmol) se añadió Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 10% en moles). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió KF al 40% en alúmina. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la alúmina se eliminó por filtración en Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se lavó consecutivamente con KF acuoso 1 M y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituroó con cloruro de metileno y hexano para dar 2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(tiazol-2-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (58 mg, 85% puño), que se purificó

por cromatografía flash en columna para dar el producto en forma de un sólido amarillo (24 mg, 40% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, MeOD); δ 8,97 (s, 1H), 7,92 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,61 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (m, 1H); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8,84 (s, 1H), 7,95 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,74 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,30 (qr, 1H), 4,00 (qn, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1 $[\text{MH}]^+$. Pureza de HPLC analítica > 96%.

[00281] Ejemplo 9: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (5,9 mg, 4,9% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(c). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3); δ 8,7 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,46 (q, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1 (MH^+) .

[00282] Ejemplo 10: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,0 mg 0,8%) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(b). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 (q, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1 (MH^+) .

[00283] Ejemplo 11: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el

Ejemplo 8 con el Intermediario 6(d). MS (EI) para $C_{16}H_{17}N_5O_2S$: 344,2 (MH^+).

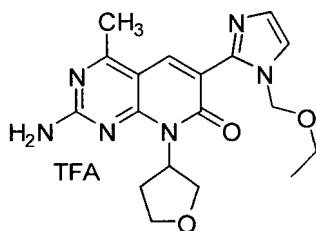
[00284] Ejemplo 12: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (8,2 mg, 9%) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con y Intermediario 6(e). ^1H RMN (400 MHz, DMSO); δ 8,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,65 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,75 (m, 3H). MS (EI) para $C_{16}H_{17}N_5O_2S$: 344,2 (MH^+).

[00285] Ejemplo 13: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(f), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

[00286] Ejemplo 14: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 8 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 8 con el Intermediario 6(g), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

Ejemplo 15

Sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



[00287] Una mezcla de sal bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (150 mg, 0,369 mmol) preparada usando procedimientos tal como se describieron para el Intermediario 6(a), trietilamina (0,052 mL, 0,373 mmol) y 1-etoximetil-2-tributilstannil-1H-imidazol (85% puro; 720 mg, 1,47 mmol) preparado como describieron Xie, L. et al., documento US 2003220348), en tolueno (5 mL) se salpicó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (854 mg, 0,738 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó secuencialmente por cromatografía flash en columna (SiO₂ ~60 mL) (usando EtOAc hasta 50% de MeOH en EtOAc con 1% de trietilamina como eluyente). El material de las fracciones más puras luego se purificó por HPLC preparativa usando ácido trifluoroacético como el buffer eluyente para obtener sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (40,5 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85-7,70 (br d, 2H), 6,26-6,16 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,21 (q, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,51

(q, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,09 (t, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{22}N_6O_3$: 371 [MH]⁺. Pureza de HPLC analítica > 93%.

[00288] Ejemplo 16: Se preparó sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (26 mg, 18% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(c). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{22}N_6O_3$: 371 [MH]⁺.

[00289] Ejemplo 17: Se preparó sal trifluoroacetato de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (10,7 mg, 6% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(b). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,35 (q, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,22 (t, 3H); MS (EI) para $C_{18}H_{22}N_6O_3$: 371 [MH]⁺. Pureza de HPLC analítica > 92%.

[00290] Ejemplo 18: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(d), preparado tal como se describió con anterioridad.

[00291] Ejemplo 19: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(e), preparado como se describió con anterioridad.

[00292] Ejemplo 20: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(f), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

[00293] Ejemplo 21: Se puede preparar 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos en el Ejemplo 15 reemplazando el Intermediario 6(a) en el Ejemplo 15 con el Intermediario 6(g), que se puede preparar tal como se describió con anterioridad.

[00294] Ejemplo 22: Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 15 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00295] Ejemplo 23: Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 16 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00296] **Ejemplo 24:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 17 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00297] **Ejemplo 25:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 18 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

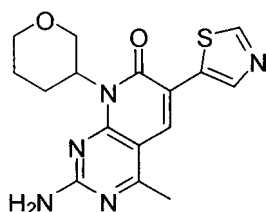
[00298] **Ejemplo 26:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 19 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00299] **Ejemplo 27:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 20 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

[00300] **Ejemplo 28:** Se puede preparar 2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona a partir del producto del Ejemplo 21 usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica, en particular, por tratamiento con un ácido de Lewis apropiado y un nucleófilo.

Ejemplo 29

2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7-(8H)-ona



[00301] Una mezcla de sal bromhidrato de 2-amino-6-bromo-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (155 mg, 0,369 mmol) preparada usando procedimientos tal como se describió para el Intermediario 6(e), trietilamina (0,052 mL, 0,373 mmol) y 5-(tributylstannil)thiazol (700 mg, 1,87 mmol) en tolueno (5 mL) se salpicó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (427 mg, 0,369 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía flash en columna (SiO₂ ~60 mL) (usando 0-10% de MeOH en EtOAc como eluyente). Las fracciones más puras se combinaron y se concentraron y el residuo se trituró con metanol. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y luego se secó para obtener 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (20 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido tostado. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,82-1,65 (m, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₇N₅O₂S: 344 [MH]⁺. Pureza de HPLC analítica > 90%.

[00302] Ejemplo 30: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,27 (qr, 1H), 3,91 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,06 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,03 $[\text{MH}]^+$. Pureza de HPLC analítica > 89%.

[00303] Ejemplo 31: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(c). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (br, 2H), 6,28 (m, 1H), 4,30 (q, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330,1. HPLC analítica > 87% de pureza.

[00304] Ejemplo 32: Se preparó 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (6,1 mg, 7,5% de rendimiento) usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(b). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,31-6,21 (m, 1H), 4,28 (q, 1H), 3,99-3,84 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 330 (MH^+).

[00305] Ejemplo 33: Se preparó 2-amino-4-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el

Ejemplo 29 con el Intermediario 6(d). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (br, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (brd, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 344,2. HPLC analítica > 95% de pureza.

[00306] Ejemplo 34: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(f).

[00307] Ejemplo 35: Se puede preparar 2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona usando los procedimientos descritos con anterioridad para el Ejemplo 29 reemplazando el Intermediario 6(e) en el Ejemplo 29 con el Intermediario 6(g).

Ejemplo biológicos

Ejemplo biológico 1

Ensayo de quimioluminiscencia acoplada a PI3Kalfa luciferasa

[00308] La actividad de PI3K α se midió como el porcentaje de ATP consumido después de la reacción de quinasa usando quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferiN. Las reacciones se realizaron en placas blancas de microtitulación de unión al medio de 384 pocillos (Greiner). Las reacciones de quinasa se iniciaron por la combinación de compuestos de ensayo, ATP, sustrato (PIP2), y quinasa en un volumen de 20 μL en una solución buffer. El buffer de ensayo de PI3Kalfa estándar esta compuesto de Tris 50 mM, pH 7,5, 1 mM de EGTA, 10 mM de MgCl_2 , 1 mM de DTT y 0,03% de CHAPS. Las concentraciones de ensayo

estándares para la enzima, ATP y sustrato eran 0,5-1,1 nM, 1 μ M y 7,5 μ M, respectivamente. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de la reacción de quinasas, se añadió una alícuota de 10 μ L de mezcla de luciferasa-luciferina (Promega Kinase-Glo) y se midió la señal de quimioluminiscencia usando un lector de placa Victor2 (Perkin Elmer). El consumo de ATP total se limitó a 40-60% y los valores de IC50 de los compuestos control se correlacionan bien con las referencias de la bibliografía.

[00309] Los compuestos de la invención se analizaron en este ensayo y demostraron la capacidad de unirse al PI3K. En particular, los compuestos de la invención demostraron una afinidad de unión de PI3K de aproximadamente 0,06 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,05 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de de aproximadamente 0,04 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,03 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,02 μ M o menos; un subconjunto de estos compuestos demostró una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,01 μ M o menos.

[00310] En una forma de realización de la invención, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,1 μ M o menos. En otra forma de realización de, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,06 μ M o menos. En otra forma de

realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,05 μM o menos. En otra forma de realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,04 μM o menos. En otra forma de realización, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,03 μM o menos. En otra forma de realización de, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,02 μM o menos. En otra forma de realización de, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,01 μM o menos.

Ejemplo biológico 2

Ensayo de fosfo AKT

Se sembraron células PC-3 en placas de 96 pocillos a razón de 24.000 células/pocillo. Las células se cultivaron durante 2 días, luego se trataron con compuestos en medio libre de suero durante 3 horas. Se añadió EGF (100 ng/mL) durante los últimos 10 min. Las células se lisaron en buffer RIPA. Las Akt fosfo T308 (Cell Signaling Technology, 7144) y Akt1 total (Cell Signaling Technology, 7142) se cuantificaron por ELISA realizado de acuerdo con el protocolo de fabricación. Las lecturas de fosfo Akt se normalizaron a lecturas de Akt total. (RIPA: 50 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1% de Triton X-100, 0,5% de desoxicolato de sodio, 0,1% de SDS, 1 mM de EDTA, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de NaF, 1 mM de fosfato de β glicerol, inhibidores de proteasa completa (Roche, 11 873 580 001), y cóctel de inhibidor de fosfatasa 1 (Sigma, P2850).

Ejemplo biológico 3Ensayo Fosfo S6

[00312] Las células PC3 se sembraron en placas de 96 pocillos a razón de 8.000 células/pocillo. Para cada experimento, se sembraron células y se trataron en placas duplicadas: una placa para fosfo S6 CellELISA, y una placa para S6 CellELISA total. Las células se cultivaron en las placas durante 3 días, luego se trató con compuestos en medio libre de suero durante 3 horas por triplicado. Las células se fijaron con 4% formaldehído, se inactivó con 0,6% de H₂O, se bloqueó con 5% de BSA, se incubó con anticuerpo fosfo S6 o anticuerpo S6 total, se incubó con IgG-HRP de conejo anti cabra durante 1 hora, y se desarrolló en sustrato quimioluminiscente.

Ejemplo biológico 4Ensayo de PIP

[00313] Las células MCF-7 cultivadas en placas de 10 cm se privaron de nutrientes durante 3 horas en DMEM, y luego se trataron con compuestos durante 20 minutos. En los últimos 2 minutos de la incubación con los compuestos, se añade EGF (100 ng/mL) para estimular la producción de PIP3. El medio se aspira y las células se eliminan con 10% de ácido tricloroacético. Los lípidos se extraen del pellet después de centrifugar los lisados celulares. Se cuantifica PIP3 en la extracción de lípidos celulares con el ensayo AlphaScreen en el que se usa Grp1-PH como sonda específica de PIP3. La cantidad de PIP3 celular se calcula a partir de la curva estándar de diC PI (3,4,5) P3.

Ejemplo biológico 5-10Modelos in vivo

[00314] Se usan ratones desnudos atímicos hembra y macho (NCR) de 5-8 semanas y de peso aproximado de 20 g en el siguiente modelo. Antes de la iniciación de un estudio, los animales se dejan aclimatar durante un mínimo de 48 horas. Durante estos estudios, se proveyó a los animales alimento y agua ad libitum y se alojaron en una habitación acondicionada a 70-75°F y 60% de humedad relativa. Un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad se mantiene con temporizadores automáticos. Todos los animales se examinan diariamente en cuanto a muertes inducidas por el compuesto o relacionadas con el tumor.

[00315] Las células de adenocarcinoma de próstata humano PC-3 se cultivan in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con 20% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan por tripsinización y 3×10^6 células (pasaje 13, 99% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma subcutánea en el flanco trasero de ratones desnudos machos de 5-8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00316] Las células de glioblastoma humano U-87 MG se cultivan in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan

por tripsinización y 2×10^6 células (pasaje 5, 96% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma intradérmica en el flanco trasero de ratones desnudos machos de 5 8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00317] Las células de carcinoma de pulmón humano A549 se cultivan in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan por tripsinización y 10×10^6 de células (pasaje 12, 99% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma intradérmica en el flanco trasero de ratones desnudos machos de 5 8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00318] Células de adenocarcinoma de mamas humano MDA-MB-468, pasaje número <6, se mantienen y propagan en crecimiento en fase logarítmica en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Mediatech) que contiene L-glutamina suplementada con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, células se recolectan por tripsinización, y 10×10^6 células (pasaje 10, 98% de viabilidad) en 50% solución salina equilibrada de Hank enfriada/50% de Matrigel (100 µL de volumen total por ratón) se implantan en forma

subcutánea en tejido adiposo mamario de los ratones desnudos hembra.

[00319] Las células de carcinoma anaplásico de pulmón Calu-6 humanas se cultivan *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO humidificado. En el día 0, las células se recolectan por tripsinización, y 5×10^6 células (pasaje #8, 96% de viabilidad) en 0,1 mL de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantan en forma intradérmica en el flanco trasero de ratones desnudos hembra de 5 8 semanas. Se implanta un transmisor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlan diariamente para determinar síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registran diariamente.

[00320] En los tumores subcutáneos o intradérmicos, se determina dos veces por semana el peso del tumor medio de cada animal en los respectivos grupos control y tratamiento durante el estudio. Se determina el peso tumoral (TW) por la medición de los diámetros perpendiculares con un calibre, usando la siguiente fórmula:

Peso del tumor (mg) = [volumen de tumor = longitud (mm) x ancho² (mm²)]/2

[00321] Estos datos se registran y representan en un gráfico lineal de pesos de tumor versus días posimplantación y se presentan gráficamente como una indicación de las tasas de crecimiento del tumor. Se determina el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) con la siguiente fórmula:

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

donde X_0 = TW promedio de todos los tumores al día 0

X_f = TW de grupo tratado en el día f

Y_f = TW de grupo control con vehículo en el día f

[00322] Si los tumores regresan por debajo de sus tamaños iniciales, luego se determina el porcentaje de regresión del tumor con la siguiente fórmula:

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

[00323] El tamaño del tumor se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor de media $\pm$ para cada grupo experimental. Se determina la significación estadística usando la prueba t de Student de dos colas (significancia definida como $P < 0,05$).

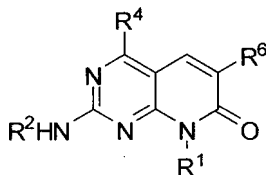
[00324] La siguiente invención ha sido descripta en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad y comprensión. La invención ha sido descripta con referencia a varias formas de realizaciones y técnicas específicas. Sin embargo, se debe considerar que se pueden realizar diversas variaciones y modificaciones mientras que permanezcan dentro del espíritu y alcance de la invención. Será obvio para los expertos en la técnica que se pueden practicar cambios modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En consecuencia, se considera que la anterior descripción es ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención debe, en consecuencia, ser determinado no con referencia a la anterior descripción, sino que en cambio se debe determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance pleno de las equivalentes a lo que

facultan dichas reivindicaciones. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan en la presente por referencia en su totalidad para los fines en la misma medida que si cada patente, solicitud de patente y publicación individual fuera indicada individualmente de este modo.

Reivindicaciones

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

o uno de sus isómeros individuales, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos, donde

R¹ es heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R⁹;

cada R⁹, cuando está presente, es, de modo independiente, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilo, aminoalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, heterocicloalquilo o heteroarilo y cuando el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, cada uno solo o como parte de otro grupo dentro de R⁹, están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o uno de sus isómeros individuales, en donde R¹ es un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente

sustituido, donde el heterocicloalquilo comprende un heteroátomo y el heteroátomo es -O-; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus isómeros individuales, donde R^6 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus isómeros individuales, en donde R^6 es pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o uno de sus isómeros individuales, en donde R^6 es pirazolilo, imidazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R^9 ; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

6. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5 o uno de sus isómeros individuales, donde R^2 es hidrógeno; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.
7. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5 o uno de sus isómeros individuales, donde R^2 es etilo o metilo; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.
8. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 o uno de sus isómeros individuales, donde R^4 es metilo; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

Nombre
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

Nombre
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2-amino-6-(1H-imidazol-2-il)-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

Nombre
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-6-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona;
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>S</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona; y
2-amino-4-metil-8-[(3 <i>R</i>)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il]-6-(1,3-tiazol-5-il)pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-ona

donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 2-

amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, 2-Amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y 2-amino-6-{1-[(etiloxi)metil]-1H-imidazol-2-il}-4-metil-8-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables; donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos.

12. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales, donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos; o la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde la enfermedad es cáncer.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no Hodgkin o carcinoma de tiroides.

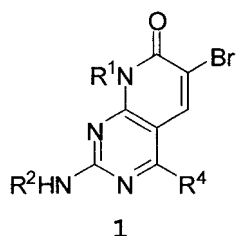
15. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde el cáncer es cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal o glioblastoma.

16. Un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales, donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, de modo adicional opcionalmente como un solvato y de modo adicional opcionalmente como uno de sus hidratos en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, uno o varios agentes quimioterapéuticos, una o varias terapias hormonales, uno o varios anticuerpos, una o varias inmunoterapias, terapia con yodo radiactivo y radiación; o la administración a un paciente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 o uno de sus isómeros individuales y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios tratamientos seleccionados de cirugía, uno o varios agentes quimioterapéuticos, una o varias terapias hormonales, uno o varios anticuerpos, una o varias inmunoterapias, terapia con yodo radiactivo y radiación.

17. Un método de preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

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

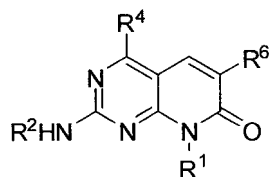


donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un intermediario de la fórmula $R^6\text{Sn}(n\text{-Bu})_3$ o $R^6\text{B}(\text{OH})_2$ donde R^6 y R^9 son como se definen en la reivindicación 1 para obtener un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1;

- (b) opcionalmente también resolver isómeros individuales;
- (c) opcionalmente también modificar uno de los grupos R^1 , R^2 , R^4 y R^6 ; y
- (d) opcionalmente formar una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



I

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, así como a métodos de preparación y uso de los compuestos.