



1/10
Crr

TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Señor

**JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
COMERCIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-115158- -00002-0000

Fecha: 2014-08-13 15:27:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

EXPEDIENTE : 14-115158

**PATENTE PCT : "N-(3-((3-((2-CLORO-5-(METOXI) FENIL] AMINO}
QUINOXALIN-2-IL) AMINO] SULFONIL} FENIL)-2- METILALANINAMIDA
COMO INHIBIDOR DE..."**

ACTUACIÓN : RESPUESTA EXAMEN DE FORMA

JOHAN SEBASTIAN GÓMEZ VILLA, domiciliado en esta ciudad, identificado con Cédula de Ciudadanía No.9868640 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 202.892 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **SANOFI y EXELIXIS, INC.**, según poder anexo al presente escrito.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No.6922 del Examen de Forma, emanado de esa Oficina y notificado mediante fijación en lista el 17 de Junio de 2014, con fundamento en el Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio y la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, en los siguientes términos.



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

1.- Para atender su requerimiento respecto a que no se aportó la traducción de la solicitud internacional y reivindicatorio, tal como fue presentada, informamos que en formato digital se aportó toda la patente, con su correspondiente traducción, sin embargo se anexa un nuevo CD con toda la traducción de la solicitud internacional, donde aparece cada archivo por separado; memoria descriptiva, reivindicaciones, resumen y dibujos, que es la forma como lo solicita su Despacho.

2.- Para dar cumplimiento a los requerimientos de su despacho, de acuerdo con los artículos 26 literal f de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presentamos:

2.1. Copia de los poderes de sustitución debidamente notariados, del doctor Daniel Goytia según protocolos de poder otorgados por, las sociedades: **SANOFI y EXELIXIS, INC.** Como solicitantes de la patente citada, al suscrito, con el lleno de los requisitos exigidos por los Artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil, en concordancia con el Artículo Primero Literal 1.2.1.3 de la Resolución No. 21447 de abril 11 de 2012, emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio.

De acuerdo con los documentos aportados, solicito dar por subsanado dicho requerimiento, reconocerme personería jurídica para éste caso específico y ordenar lo pertinente con el fin que el expediente en mención siga su curso normal.



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

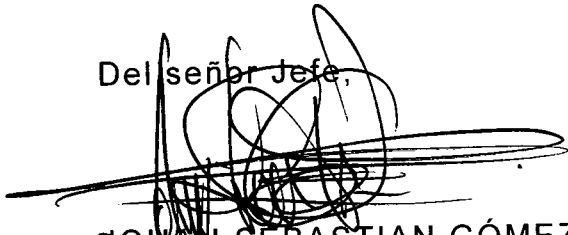


TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28- 38 Bufete 230 MZ.2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C. al igual que en el correo electrónico consultas@tmtamayo.net

Del señor Jefe,


JOHAN SEBASTIAN GÓMEZ VILLA
C.C. No.9868640 expedida en Pereira
T.P. No. 202.892 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



ACTUACION NOTARIAL



N 017646333

1 **FOLIO 546.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO DOSCIENTOS SETENTA Y**

2 **UNO.-** En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a dos de

3 junio de dos mil catorce, ante mi, Escribano Autorizante, **COMPARECE** don **Daniel**

4 **GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de Enrolamiento número

5 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º piso, de esta Ciudad.- El compa-

6 reciente es persona de mi conocimiento, doy fe, así como que **DICE**: I.- Que por

7 escritura de fecha 21 de marzo de 2014, pasada al folio 274 del Protocolo de este

8 Registro, al que me remito, doy fe, se protocolizó un **Poder** otorgado por **SANOFI**,

9 con domicilio en 54 Rue La Boetie, París, 75008, FR, a su favor, el que transcripto

10 en sus partes pertinentes **DICE**: " ... Los abajo firmantes - **SANOFI** - domiciliados en

11 - 54 Rue La Boetie, París, 75008, FR - por el presente otorgan a **Daniel GOYTIA**

12 domiciliado en Buenos Aires, Argentina, poder amplio y suficiente para recabar de

13 las autoridades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judicia-

14 les, la obtención de "**Marcas, Patentes, Modelos y Diseños en países latinoame-**

15 **ricanos y del sudeste asiático**" y realizar todos los trámites conducentes para

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

17 dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites ne-

18 cesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, pro-

19 testas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y

20 transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar

21 explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras

22 públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere nece-

23 sario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como de-

24 mandante o como demandado, para proteger los intereses del demandante, con

25 facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZACION
140603 255073



11:39:54

03/06/2014



N 017646333



que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y
no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios que-
dan 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 pre-
sente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente o que en el futuro se
promulgue.- Este poder ratifica todo acto anterior de nuestros apoderados referido a
derechos de propiedad industrial.- El presente documento tendrá vigencia a partir
de 18 de octubre de 2013 ... "- Lo transcripto es copia fiel, doy fe de las partes per-
tinentes del mandato relacionado.- II.- Continúa diciendo el compareciente que vie-
ne por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facul-
tades, a favor de "**CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS SAS**" y/o **CARLOS ORLAN-**
DO MAYA RODRIGUEZ y/o JOHAN SEBASTIAN GÓMEZ VILLA y/o CAMILO AN-
DRES CRUZ BRAVO, con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manza-
na 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho país con
todas y cada una de las facultades enumeradas precedentemente.- LEIDA y ratifi-
cada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- "**SIGUE UNA FIR-**
MA".- Esta mi sello.- Ante mi: **ALEJANDRO M. LIPORACE**.- **CONCUERDA** con su
escritura matriz que pasó ante mi, al folio número 546 del Protocolo del Registro
1331 a mi cargo.- **PARA LOS APODERADOS** expido esta **PRIMERA COPIA** en UNA
FOJA de Actuación Notarial números N 017646333 que sello y firmo en el mismo
lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

COLEGIO DE ESCRIBANOS
de la Ciudad de Buenos Aires



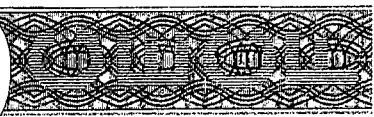
L 012103483

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 orgánica 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° **140603255073/E**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Martes 3 de Junio de 2014

[Handwritten signature]
ESC. VIOLETA NILOS
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA



N 017646338

LEGALIZACION
140603 255074



11:39:54
03/06/2014

1 **FOLIO 552.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO DOSCIENTOS SETENTA Y**
2 **CUATRO.-** En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a dos
3 de junio de dos mil catorce, ante mí, Escribano Autorizante, **COMPARECE** don
4 **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de Enrolamiento núme-
5 ro 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º piso, de esta Ciudad.- El com-
6 pareciente es persona de mi conocimiento, doy fe, así como que **DICE: I.-** Que por
7 escritura de fecha 25 de octubre de 2012, pasada al folio 2.121 del Protocolo de
8 este Registro, al que me remito, doy fe, se protocolizó un **Poder** otorgado por **EXE-**
9 **LIXIS, INC.**, con domicilio en 210 East Grand Avenue, South San Francisco, CA
10 94080, US, a su favor, el que transcripto en sus partes pertinentes **DICE: " ... Los**
11 **abajo firmantes - EXELIXIS, INC. - Domiciliados en - 210 East Grand Avenue, South**
12 **San Francisco, CA 94080, US - por el presente otorgan a Daniel GOYTIA** domicilia-
13 do en Buenos Aires, Argentina, poder amplio y suficiente para recabar de las autori-
14 dades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judiciales, la
15 obtención de **"Marcas, Patentes, Modelos y Diseños en países latinoamericanos**
16 **y del sudeste asiático"** y realizar todos los trámites conducentes para proteger los
17 derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas auto-
18 ridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites necesarios a los
19 objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelacio-
20 nes y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias;
21 solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones;
22 cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para
23 renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las
24 autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o co-
25 mo demandado, para proteger los intereses del demandante, con facultad de substi-



N 017646338

tuir 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 o que en el futuro se promulgue.- Este poder ratifica todo acto anterior de nuestros apoderados referido a derechos de propiedad industrial.- El presente documento tendrá vigencia a partir de 4 de septiembre de 2012 ... "- Lo transcripto es copia fiel, doy fe de las partes pertinentes del mandato relacionado.- II.- Continúa diciendo el compareciente que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de "**CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS SAS**" y/o **CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ y/o JOHAN SEBASTIAN GÓMEZ VILLA y/o CAMILO ANDRES CRUZ BRAVO**, con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho país con todas y cada una de las facultades enumeradas precedentemente.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- "**SIGUE UNA FIRMA**".- Esta mi sello.- Ante mi: **ALEJANDRO M. LIPORACE**.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mi, al folio 552 del Protocolo del Registro 1331 a mi cargo.- **PARA LOS APODERADOS** expido esta **PRIMERA COPIA** en UNA FOJA de Actuación Notarial números N 017646338 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA



LEGALIZACION
LEY 403



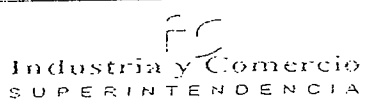
L 012103484

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 orgánica 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° **140603255074/F**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Martes 3 de Junio de 2014

ESC. VIOLETA NILOS
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>8</u> / <u>13</u> AAAA MM DD	Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-115158	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

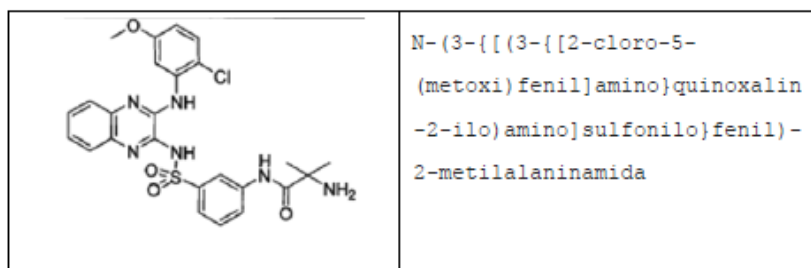
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
~~7~~	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: Folio (10) el cd anexo contiene un total de 7 archivos en formato pdf, los cuales fueron procesados correctamente 
--

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de una neoplasia linfoproliferativa en un paciente humano en
 5 necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo la administración a un paciente de una cantidad efectiva del Compuesto A

10



o un tautómero, zwitterión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el
 15 Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una dosis única diaria continua.

2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una
 20 dosis única diaria en forma de cápsula de alrededor de 600 mg.

3. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una dosis única diaria en forma de comprimido de alrededor de
5 200 mg a 600 mg.

4. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una dosis única diaria en forma de comprimido de alrededor de
10 400 mg.

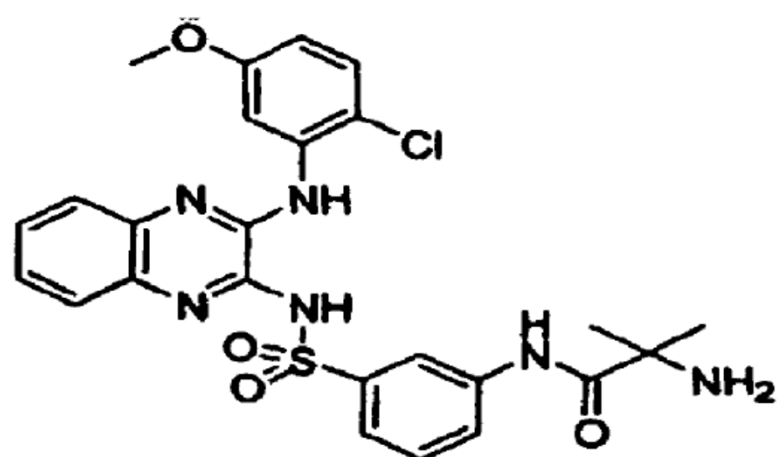
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el paciente ayuna antes de la administración.

6. El método de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la neoplasia linfoproliferativa es leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular o linfoma difuso de células B grande o linfoma transformado.

7. El método de cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la neoplasia linfoproliferativa es recaída o refractaria.

8. El método de cualquiera de las

reivindicaciones 1-7, caracterizado porque la cantidad efectiva produce al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste de reducción de tamaño de un tumor, reducción en la metástasis, remisión total, 5 remisión parcial, enfermedad estable, aumento en la tasa de respuesta global, o una respuesta patológica completa.



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
10 de mayo de 2013 (10/05/2013)



(10) Número de publicación internacional
WO 2013/067141 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/498 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/US2012/062999

(22) Fecha de presentación internacional:

1 de noviembre de 2012 (01/11/2012)

(25) Idioma de presentación:

Inglés

(26) Idioma de publicación:

Inglés

(30) Información de prioridad:

61/533,990 1 de noviembre, 2011 (01/11/2011) US

61/568,189 8 de diciembre, 2011 (08/12/2011) US

(71) Solicitantes: **EXELIXIS, INC.** [US/US]; 210 East Grand Ave., South San Francisco, CA 94080 (US). **SANOFI** [FR/FR]; 54 Rue La Boetie, F-75008 París (FR).

(72) Inventores; y

(71) Solicitantes: **DECILLIS, Arthur** [US/US]; 80 Devonshire Lane, Madison, CT 06443 (US). **LAGER, Joanne** [US/US]; 33 Shedd Ln, Hollis, NH 03049 (US).

(74) Agente: **BERVEN, Heidi, M.**; 350 East Michigan Ave., Suite 300, Kalamazoo, MI 49007-3800 (US).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurásicos (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

– con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
– antes del vencimiento del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y a publicarse nuevamente en caso de recibir modificaciones (Norma 48.2(h))



WO 2013/067141 A1

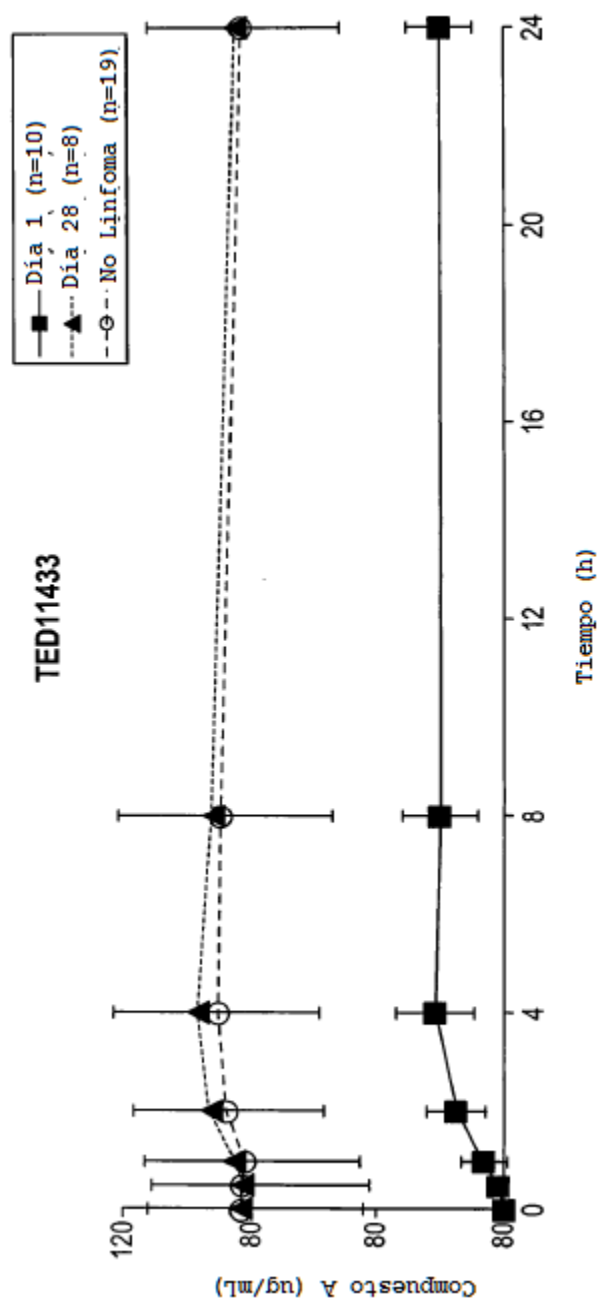


FIG. 1

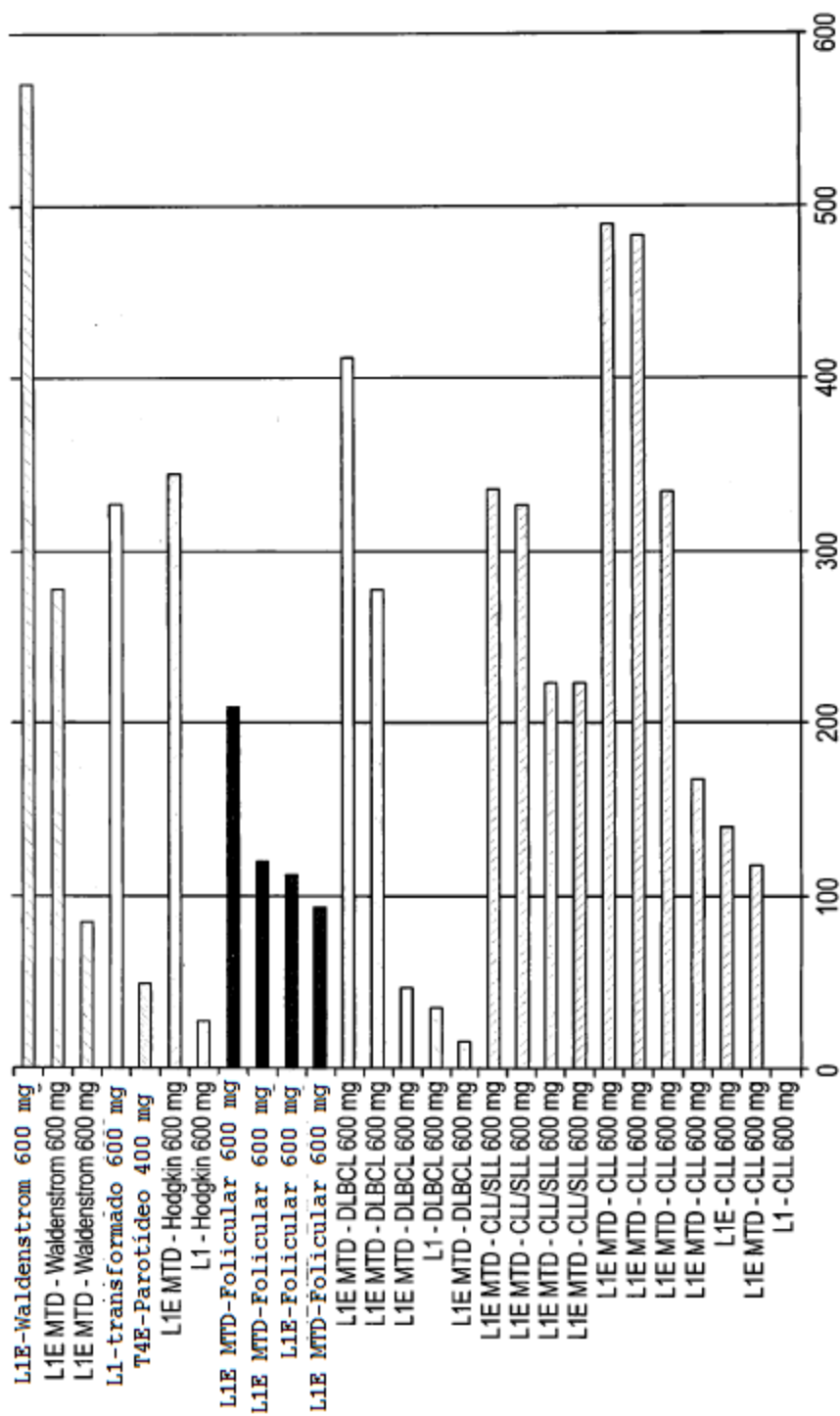


FIG. 2

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N.º de solicitud internacional: PCT/US 2012/062999

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA

5 INV. A61K31/498 A61P35/02

ADD

De acuerdo con la Clasificación de Patentes Internacionales (IPC) o con la clasificación nacional y la IPC.

10 B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

A61K A61P

15 Documentación buscada que no sea documentación mínima en la medida que dichos documentos estén incluidos en los campos buscados: [sin completar]

Base de datos electrónica buscada durante la búsqueda
20 internacional (nombre de la base de datos y, cuando corresponda, términos de búsqueda usados):

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS IMPORTANTES

Cate- goría*	Cita del documento, con indicación, cuando corresponda, de fragmentos importantes	Importante para la reivindicaci ón N.º
X,P	WO 2012/065057 A2 (EXELIXIS INC [US]; AFTAB DANA T [US]; DECILLIS ARTHUR [US]) 18 de mayo de 2012 (2012-05-18) Resumen; reivindicación 2 Párrafos [0021] -[0022], [00137]	1-8
X Y	WO 2009/017838 A2 (EXELIXIS INC [US]; LAMB PETER [US]) 5 de febrero de 2009 (2009-02-05) Párrafos [00040], [0057], [0144], [0294], [303322]; reivindicaciones 18, 19	1,6-8 1-8
Y	WO 2008/127594 A2 (EXELIXIS INC [US]; LAMB PETER [US]; MATTHEWS DAVID [US]) 23 de octubre de 2008 (2008-10-23) Página 257; Reivindicaciones 2, 17	1-8

☐ Hay documentos adicionales en la continuación de la Casilla C.

☒ Ver anexo de familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera de importancia particular

5 "E" documento anterior que no fue publicado a la fecha de presentación internacional o luego de esta

"L" documento que puede arrojar dudas en la o las reivindicaciones de prioridad o que está citada para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (tal como está especificado)

10 "O" documento referido a una divulgación oral, uso, exhibición u otros medios

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

15 "T" documento posterior publicado luego de la fecha de publicación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero se cita para entender el principio o teoría que subyace a la invención

20 "X" documento de importancia particular; la invención reivindicada no se puede considerar novedosa o no se puede considerar que implica una actividad inventiva cuando se la considera sola

"Y" documento de importancia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que implica una actividad

inventiva cuando el documento se combina con uno o más documentos diferentes, dicha combinación es evidente para un experto en la técnica

"&" documento miembro de la misma familia de patentes

5

Fecha en que se completó realmente la búsqueda internacional:

14 de febrero de 2013

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional

10 27/02/2013

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/:

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan

NL - 2280 HV Rijswijk

15 Tel: (+31-70) 340-2040,

Fax: (+31-70) 340-3016,

Funcionario autorizado:

Ansaldo M

20

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

INFORMACIÓN DE LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA DE PATENTE

N.º de solicitud internacional PCT/US2012/062999

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2012065057	A2	18-05-2012	NINGUNO
WO 2009017838	A2	05-02-2009	NINGUNO
WO 2008127594	A2	23-10-2008	AU 2008239668 A1 23-10-2008 CA 2684056 A1 23-10-2008 CN 101959516 A 26-01-2011 CO 6140024 A2 19-03-2010 CR 11099 A 19-01-2010 EA 200970935 A1 30-04-2010 EC SP099723 A 31-03-2010 EP 2139483 A2 06-01-2010 JP 2010523669 A 15-07-2010 KR 20100019436 A 18-02-2010 MA 31335 B1 01-04-2010 NZ 580009 A 29-06-2012 SV 2009003390 A 21-05-2010 US 2011123434 A1 26-05-2011 WO 2008127594 A2 23-10-2008 ZA 200906765 A 26-05-2010

**N-(3-{ [(3-{ [2-CLORO-5-(METOXI) FENIL] AMINO}
QUINOXALIN-2-IL) AMINO] SULFONIL} FENIL)-2-
METILALANINAMIDA COMO INHIBIDOR DE
FOSFATIDILINOSITOL 3-QUINASA PARA EL TRATAMIENTO
DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de
prioridad de la solicitud provisional de EUA N° 61/553,
990, presentada el 1 de noviembre del 2011, y la solicitud
provisional de EUA N° 61/568, 189, presentada el 8 de
diciembre de 2011, todo el contenido de la cual se
incorporan aquí por referencia.

ANTECEDENTES

Las neoplasias malignas linfoproliferativas,
incluyendo linfomas y leucemia linfocítica, tumores
malignos son comunes con una incidencia de aproximadamente
93.000 casos nuevos al año en los Estados Unidos.

Las modalidades de tratamiento que se están
desarrollando para el tratamiento de estos cánceres se

están cumpliendo con diferentes niveles de éxito. Por ejemplo, entre los más de 30 subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH), el linfoma de células del manto (MCL) representa el 3 por ciento a 10 por ciento de los casos. MCL se puede
5 tratar en el diagnóstico o la repetición con varios regímenes quimioterapéuticos. Aunque el pronóstico está mejorando dado a estos avances en el tratamiento, la mediana de supervivencia global sigue siendo 4.8 años.

El linfoma folicular (LF) es un LNH de células B
10 indolentes común que constituye aproximadamente el 20 por ciento de todos los casos de linfoma recién diagnosticados y aproximadamente el 70 por ciento de todos los LNH indolentes. Al igual que muchos linfomas, está aumentando en incidencia, con más de 24.000 nuevos casos
15 diagnosticados cada año. Mientras que hay un número cada vez mayor de las modalidades de tratamiento disponibles para FL, incluyendo radioinmunoterapia solo o en combinación con la quimioterapia, así como el trasplante de médula ósea, muchos pacientes FL desarrollan la enfermedad
20 resistente al tratamiento o la recaída debido a mecanismos de escape moleculares.

La leucemia linfocítica crónica De células B (CLL) es el tipo más común de leucemia en adultos en los

Estados Unidos, con aproximadamente 15.000 nuevos casos cada año. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la CLL es idéntico (es decir, una enfermedad en diferentes etapas) a la madura periférica neoplasia de células B linfoma linfocítico pequeño (SLL). A pesar de las diversas opciones de tratamiento, CLL/SLL avanzada es una enfermedad progresiva y una vez sintomáticos, los pacientes tienen un período relativamente corto de supervivencia global, que van desde 18 meses a 6 años, con un 22.5 por ciento a 10 años la expectativa de supervivencia.

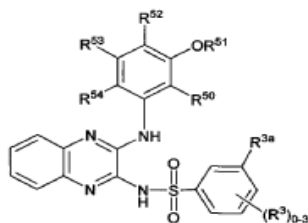
Como resultado, existe una necesidad continua de agentes clínicamente efectivos para el tratamiento de neoplasias malignas linfoproliferativas, incluyendo leucemia linfocítica crónica linfoma linfocítico pequeño, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, el linfoma folicular, o linfoma difuso de células B o linfoma transformado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por consiguiente, en un aspecto, se proporcionan métodos para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos, que comprende administrar a un

paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ia en necesidad de tal tratamiento.

5



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en el que:

10

R^{50} es hidrógeno;

R^{51} es metil;

R^{52} es hidrógeno;

R^{53} es hidrógeno o alcoxi; y

R^{54} es hidrógeno, alquil, alcoxi, o halo, o R^{53} y

15

R^{54} junto con los carbonos a los cuales está unido forman un heteroarilo de 6 miembros; y

R^3 es halo o metil; y

R^{3a} es $-N(R^7)C(=O)-C(=O)-$ alquilenos $-N(R^{7a})(R^{7b})$ donde

R^7 es hidrógeno y R^{7a} y

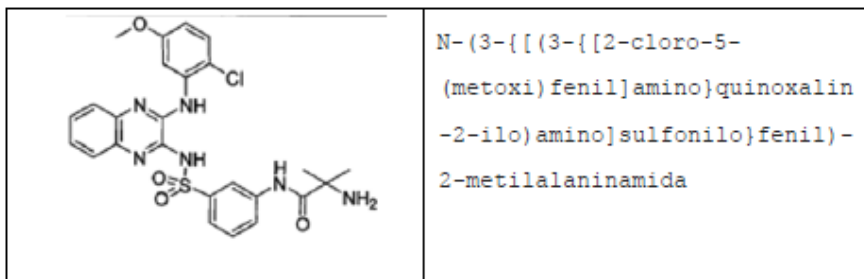
20

R^{7b} son independientemente hidrógeno, alquil, aminoalquil, alquilaminoalquil, o

Dialquilaminoalquil;

En otra modalidad, el método comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva del Compuesto A:

5



10

o un tautómero, zwitterión, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

En otra modalidad, el Compuesto A se administra como una composición farmacéutica.

Otros objetos, características y ventajas se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. La descripción detallada y los ejemplos específicos se dan sólo para ilustración ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada. Además, los ejemplos demuestran el principio de la invención y no se

puede esperar para ilustrar específicamente la aplicación de esta invención para todos los ejemplos en los que será obviamente útil para los expertos en la técnica anterior.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra farmacocinética plasmática observadas para el compuesto A.

La figura 2 resume los resultados de un estudio
10 clínico en pacientes con linfoma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Abreviaturas y Definiciones

15

Las siguientes abreviaturas y términos tienen el significado indicado en todo el documento:

20

Abreviaturas	Significado
Ac	Acetil
Br	Amplio
°C	Grados Celsius
c-	Ciclo
CBZ	CarboBenZoxi- benziloxycarbonil
d	Doblete
Dd	Doblete de doblete
Dt	Doblete de triplete
DCM	Diclorometano
DMA	Dimetilacetamida
DME	1,2 dimetoxietano
DMA	Dimetilacetamida
DME	1,2-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Dppf	1,1' bis (difenilfosfano)ferroceno
EI	del electrón
g	Gramo(s)
h o hr	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
L	Litro(s)
M	Molar o molaridad

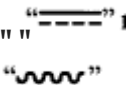
5

10

15

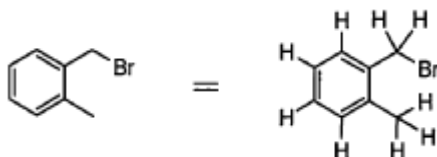
m	Multiplete
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahertz (frecuencia)
Min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
μ M	Micromol(s) o micromolar
mM	Milimolar
mmol	Milimole(s)
mol	Mole(s)
MS	Análisis espectral de masa
N	Normal o normalidad
nM	Nanomolar
NMR	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
q	Trimestre
RT	Temperatura ambiente
s	singlete
t o tr	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada

20

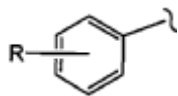
El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un doble enlace, "≡" significa un triple enlace, "", significa un enlace sencillo o doble. El símbolo se refiere a un grupo en un doble enlace como ocupando cualquier posición en la terminal de un doble

enlace al que el símbolo está unido; es decir, la geometría, E-o Z-, del doble enlace es ambigua. Cuando un grupo está representado retirado de su fórmula $\sim$ o $\vdash$, el símbolo $\sim$ o $\vdash$ se utilizan al final de la fianza que se escinde en teoría, con el fin de separar el grupo en su fórmula estructural de la matriz.

Cuando las estructuras químicas se representan o describen, a menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los átomos de carbono se supone que tienen sustitución de hidrógeno para ajustarse a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura en el lado izquierdo del siguiente esquema, hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos se representan en la estructura de la derecha. A veces, un átomo particular en una estructura se describe en fórmula textual como teniendo un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno expresamente definido), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Se entiende por un experto normal en la técnica que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de las estructuras complejas de lo contrario.

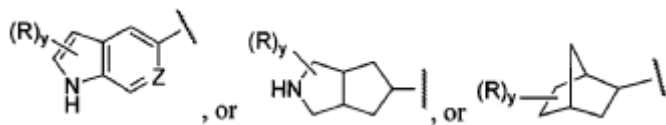


Si un grupo "R" se representa como "flotando" en un sistema de anillo, como por ejemplo en la fórmula:



5

Entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo, suponiendo que la sustitución de un hidrógeno representado, implicado, o expresamente definido de uno de los átomos en el anillo, siempre y cuando se forma una estructura estable.

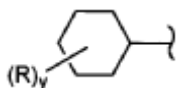


Entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos condensados, suponiendo el reemplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo el-NH-en la fórmula anterior), hidrógeno implicado (por ejemplo como en la fórmula de arriba, donde no se muestran los hidrógenos pero entiende que estar presentes), o hidrógeno expresamente definido (por ejemplo, cuando en la fórmula anterior, "Z" es igual a =CH-) de uno de los átomos en el anillo, siempre

20

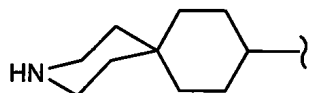
y cuando una estructura estable es formada. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir ya sea en el de 5 miembros o el anillo de 6 miembros del sistema de anillo condensado. En la fórmula descrita anteriormente, cuando y es 2, por ejemplo, entonces los dos "R" puede residir en cualquiera de los dos átomos del sistema de anillos, de nuevo asumiendo cada reemplaza un hidrógeno representado, implícita o expresamente definido en el anillo.

Cuando un grupo "R" se representa como existente en un sistema de anillo que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



donde, en este ejemplo, "y" puede haber más de uno, suponiendo que cada reemplaza un hidrógeno actualmente representado, implícita o expresamente definido en el anillo; entonces, a menos que se defina lo contrario, donde la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metil; puede existir un dimetil geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando de este modo un anillo

espirocíclico (un grupo "espirociclicil") estructura con el anillo representado como por ejemplo en la fórmula:



"Administración" y variantes de la misma (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 en necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más de otros agentes activos, "administración" y sus variantes son cada uno entiende que incluye la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

"Alcoxi" significa un grupo O-donde R es un grupo alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

"Alquilo" significa un radical lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de tres a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metil, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), o hidrocarburo monovalente saturado ramificado de

hidrocarburo saturado monovalente pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y similares.

"Alquilamino" significa un grupo-NHR donde R es alquilo, como se define en el presente documento.

5 "Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, tal como se define en el presente documento.

"Amino" significa-NH₂.

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

15 "Arilo" significa un radical monovalente de seis a catorce miembros, anillo mono-o bi-carbocíclico, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. A menos que se indique lo contrario, la valencia del grupo puede estar situada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro de las reglas de valencia, radicales de permisos. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo, indanilo y, y
20 similares.

"Dialquilamino" significa a-NRR' en donde los radicales R y R' son alquilo como se define en el presente documento, o un derivado de N-óxido, o un derivado

protegido del mismo, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropiloamino o *N,N*-metiletiloamino, y similares.

"Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, tal como se define en el presente documento.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalcoxi" significa "grupo en el que R 'un-O es haloalquilo como se define aquí, por ejemplo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

"Heteroarilo" significa un anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o tricíclico fusionado, radical de 5 a 14 átomos en el anillo que contienen uno o más, específicamente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre-O-, monovalente-, -S(O)_{*n*}- (*n* es 0, 1, o 2), -N-, -N (R^x)-, y los átomos de anillo restantes siendo carbono, en el que el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en el que al menos uno de los anillos fusionados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono en el anillo de cualquier anillos no aromáticos que comprenden un radical bicíclico o

tricíclico pueden estar reemplazados por un grupo-C(O)-, -
 C(S)-, o -C(=NH)-grupo. R^x es hidrógeno, alquilo, hidroxilo,
 alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo. Fundida radical bicíclico
 incluye sistemas de anillos puenteados. A menos que se
 5 indique lo contrario, la valencia puede estar situado en
 cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo,
 reglas de valencia de permisos. Cuando el punto de valencia
 se encuentra en el nitrógeno, R^x es ausente. Más
 específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se
 10 limita a, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo,
 piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo,
 indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo (incluyendo, por ejemplo,
 2,3-dihidro-1*H*- indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilo, y
 similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo,
 15 bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo,
 cinnolinilo, indolizininilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-
 ilo, ftalazin-4-il, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo,
 quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo,
 pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo,
 20 oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo,
 tetrahidro-isoquinolin-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 los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido del mismo.

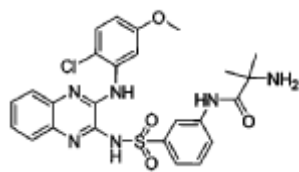
"Heteroátomo" se refiere a O, S, N, o P.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que pueden o no producirse el evento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en que no lo hace. Uno de experiencia ordinaria en la técnica entenderán que la con respecto a cualquier molécula descrita como que contiene uno o más sustituyentes opcionales, sólo estéricamente prácticos y/o sintéticamente factibles compuestos están destinados a ser incluidos.

"Opcionalmente sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un plazo. Así, por ejemplo, en el plazo sustitución opcional se puede producir tanto en la parte de "ariloC₁₋₈ alquilo" y la parte de la molécula "ariloC₁₋₈alquilo", opcionalmente sustituido puede o no puede estar sustituido. Una lista de sustituciones opcionales ejemplares se presenta a continuación en la definición de "sustituido".

"Composición farmacéutica" comprende 1) un compuesto de Fórmula I o un solo isómero del mismo, donde el compuesto es opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable y, además, opcionalmente en forma de hidrato y, además, opcionalmente como un solvato del mismo; y 2) un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, o diluyente.

Como se aquí en el presente documento, "compuesto A", que es un compuesto de Fórmula I y de



10

15

20

La fórmula Ia, tiene la siguiente estructura

Compuesto A se conoce por su nombre químico N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo}fenil)-N-2-metilalaninamida. Como se comenta en más detalle a continuación, el compuesto puede existir en varias formas tautoméricas o de ion híbrido. Por consiguiente, como se USA en el presente documento los términos "Compuesto A" y "N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonil}fenil)-2-metilalaninamida" abarca todas las posibles formas tautómeras y de ion híbrido del compuesto.

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

"Paciente" para los fines de la presente invención incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Así, los métodos son aplicables tanto a la terapia humana y aplicaciones veterinarias. En una modalidad preferida, el paciente es un mamífero, y en una modalidad más preferida el paciente es humano.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico, terapéutico, y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser la reducción, mejora, paliación, disminuyendo, de retardo, y/o alivio de uno o más de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En referencia al cáncer, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para causar un tumor para reducir el tamaño y/o para disminuir la tasa de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento del tumor) o para prevenir o retrasar otra

proliferación celular no deseada. En algunas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia. Una cantidad eficaz puede ser administrada en una o más administraciones. La cantidad eficaz del fármaco o composición puede : (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retrasar, ralentizar en cierta medida, y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o reaparición del tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En un ejemplo, una "cantidad eficaz " es la cantidad de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo clínicamente probado para efectuar una disminución significativa en o ralentización de la progresión de neoplasias malignas linfoproliferativas

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 entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables
5 adecuadas se puede encontrar en Pharmaceutical Sciences de Remington, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora aquí por referencia o SM Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia.

10 Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como ácidos orgánicos tales
15 como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, cítrico ácido, ácido
20 benzoico, ácido cinámico, 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-

clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico ácido, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenebis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p- toluenosulfónico, y ácido salicílico y similares.

Ejemplos de sales de adición de una base farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, tal como sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio sales y similares. Sales preferibles son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y sales de magnesio. Las sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina,

trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-
 dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina,
 lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína,
 hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina,
 5 metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina,
 piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-
 metilglucamina, resinas de poliamina, y similares. Bases
 orgánicas ejemplares son isopropilamina, dietilamina,
 etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina, y
 10 cafeína.

"Profármaco" se refiere a compuestos que se
 transforman (típicamente rápidamente) in vivo para producir
 el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por
 ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Los ejemplos comunes
 15 incluyen, pero no se limitan a, formas de éster y amida de
 un compuesto que tiene una forma activa que lleva un resto
 de ácido carboxílico. Ejemplos de ésteres farmacéuticamente
 aceptables de los compuestos de esta invención incluyen,
 pero no se limitan a, ésteres de alquilo (por ejemplo con
 20 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 no limitados a

bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias, y amidas de alquilo secundarios y terciarios (por ejemplo con entre
5 aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Una discusión detallada de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Profármacos como Novel Delivery
10 Systems", Vol. 14 de la AEC. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia para todos los propósitos.

15 "Metabolito" se refiere al producto de descomposición o al final de un compuesto o su sal producida por el metabolismo o la biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, la biotransformación a una molécula más polar tal como por oxidación, reducción, o
20 hidrólisis, o a un conjugado (véase Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics," 8th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 para una discusión de la biotransformación). Tal como se usa en el

presente documento, el metabolito de un compuesto de la invención o su sal puede ser la forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, un profármaco puede ser utilizado de tal manera que la forma biológicamente activa, un metabolito, se libera in vivo. En otro ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubrió por casualidad, es decir, no se realizó un diseño profármaco per se. Un ensayo para la actividad de un metabolito de un compuesto de la presente invención es conocida para un experto en la técnica a la luz de la presente descripción.

A menos que se indique lo contrario, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno, o síndrome, como se USA en el presente documento, significa la inhibición de la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y aliviar la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno, o síndrome. Como se conoce en la técnica, en el contexto del tratamiento, los ajustes para sistémica frente a la administración localizada, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, la interacción de fármacos y la gravedad de la condición puede ser necesario, y ser comprobable con

experimentación rutinaria por un experto normal en la técnica.

“Prevención” significa la prevención de la enfermedad, trastorno, o síndrome se produzca en un ser humano, es decir, que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno, o síndrome no se desarrollen en un animal que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno, o síndrome pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, trastorno, o síndrome.

Como se usa aquí, el término “aproximadamente” en general, indica una posible variación de no más de 10%, 5%, o 1% de un valor. Por ejemplo, “aproximadamente 25 mg/kg” generalmente le indicará, en su sentido más amplio, un valor de 22.5 a 27.5 mg/kg, es decir, 25 ± 10 mg/kg.

Modalidades

Los siguientes párrafos presentan un número de modalidades que se pueden utilizar para practicar la invención. En cada caso, la modalidad incluye tanto los compuestos citados, así como los isómeros individuales y mezclas de isómeros. Además, en cada caso, la modalidad

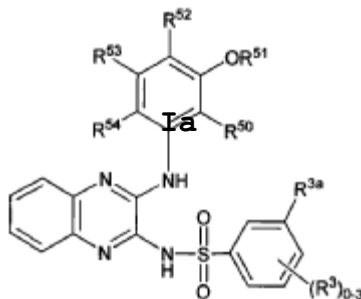
incluye las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y/o solvatos de los compuestos enumerados y cualesquiera isómeros individuales o mezclas de isómeros de los mismos.

En una modalidad, se proporcionan métodos para el
5 tratamiento de neoplasias malignas linfoproliferativas, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia. En estas y otras modalidades, los tumores linfoproliferativos incluyen
10 leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, el linfoma folicular, o linfoma difuso de células B o linfoma transformado.

Cualquiera de las siguientes modalidades,
15 incluyendo los compuestos representativos descritos a continuación, se puede utilizar para practicar cualquiera de los métodos descritos en este documento.

Compuestos de la fórmula Ia

20 La invención proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama usando un compuesto de fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia:



5

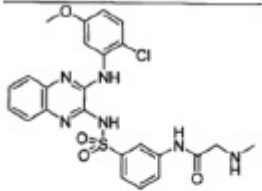
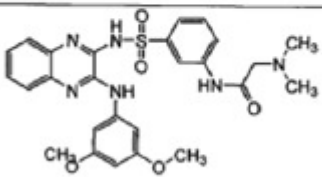
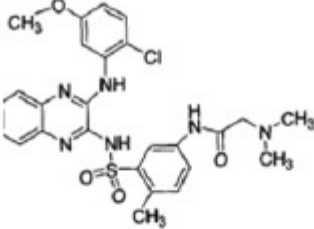
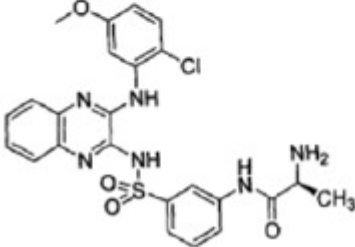
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula Ia, R^{51} es metil; y R^{50} , R^{52} , y R^{53} son hidrógeno y R^{54} es halo o alcoxí o R^{50} , R^{52} , y R^{54} son hidrógeno y R^{53} es alcoxí; o un solo esteroisómero o mezcla de esteroisómeros de los mismos.

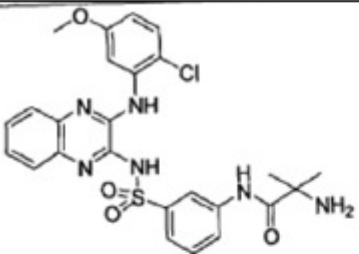
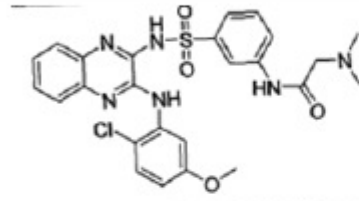
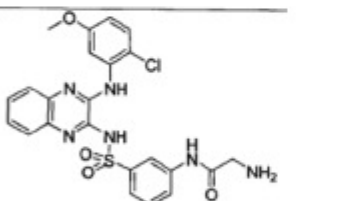
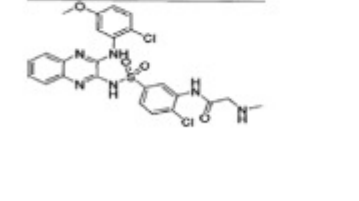
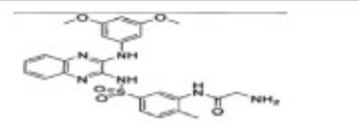
En otra modalidad, R^{3a} es $-\text{NHC}(O)\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(O)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(O)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(O)-\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(O)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(O)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(O)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NHC}(O)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula Ia es:

20

Estructura	Nombre
	N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo}fenil)-N-2-metilalaninamida
	N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo}fenil)-N-2-, N-2 dimetilglicinamida
	N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo)-4-metilfenil)-N-2-N-2 dimetilglicinamida
	N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo}fenil)-L-alamida

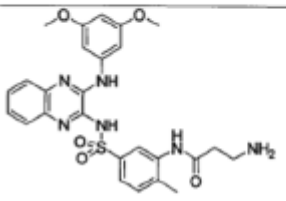
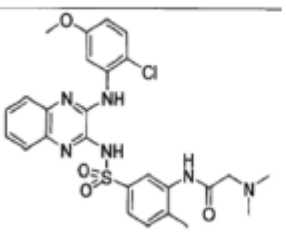
5

	N-(3-(((3-([2-cloro-5-(metoxi) fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino)sulfonilo}fenil)-N-2-[2-(dimetilamino)etil]-N-2-metilglicinamida
	N-(3-(((3-([2-cloro-5-(metoxi) fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino)sulfonilo}fenil)-N-2-N-2-dimetilglicinamida
	N-(3-(((3-([2-cloro-5-(metoxi) fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino)sulfonilo}fenil)glicina mida
	N-(2-cloro-5{[(3-([2-cloro-5-(metoxi) fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino)sulfonilo}fenil)-N-2-metilglicinamida
	N-(5-(((3-([3,5-bis(metoxi) fenil]amino)quinoxalin-2-ilo)amino)sulfonilo}fenil)-N-2-metilglicinamida

10

15

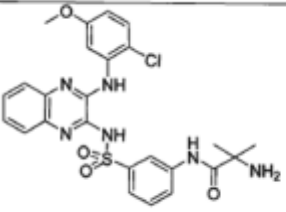
20

	metilglicinamida
	N-(5-(((3-((3,5-bis(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)-2-methylphenyl)-beta-alaninamida
	N-(5-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo}fenil)-2-metilfenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida

5

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula Ia es el Compuesto A:

	N-(3-(((3-((2-cloro-5-me(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-ilo)amino]sulfonilo}fenil)-2-metilalaninamida
---	--

15

20 o un tautómero, zwitterión, o una sal farmacéuticamente de los mismos.

Modalidades adicionales

En una modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de las neoplasias malignas linfoproliferativas que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz del Compuesto A.

En otra modalidad, Compuesto A se administra como una 100, 150, o 200 mg de cápsula.

10

Administración General

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de las PI3K de la fórmula Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, o diluyente. En ciertas otras modalidades específicas, la administración es por vía oral. La administración de los compuestos de Fórmula Ia, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración o agentes que sirven utilidades similares. Por lo tanto, el compuesto de fórmula Ia se puede administrar en las mismas o separadas vehículos. La

administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en forma de polvo sólido, semi-sólido liofilizado, o de dosificación líquida formas, tales como por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas blandas elásticas y duras de gelatina, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, específicamente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de dosis precisas.

Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de fórmula Ia como un/el agente activo.

Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes, y dispersantes. Prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por el uso de agentes que

retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de triethanolamina, butiloated hidroxitolueno, etc.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas han sido desarrolladas especialmente para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad basado en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área superficial es decir, la disminución del tamaño de partícula. Por ejemplo, la Patente de EUA N° 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1.000 de ejecución en la que el material activo está soportado sobre una matriz

reticulada de macromoléculas. La Patente de EUA N° 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia de fármaco se pulveriza a nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 NRN) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe notablemente alto biodisponibilidad.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender estériles acuosas o no acuosas, soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen agua, etanol, polioles (propilenoeglicol, polietilenoeglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como etilo oleato. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

Una ruta específica de administración es la oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diaria que puede ajustarse de acuerdo con el grado de severidad de la enfermedad-estado a tratar.

5 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente inerte habitual (o vehículo) tal como
10 citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilopirrolidone,
15 sacarosa, y goma arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, croscarmelosa de sodio, silicatos complejos, y carbonato sódico, (e) retardadores
20 de la solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, amonio cuaternario compuestos, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetilo y monoestearato de glicerol, estearato de

magnesio y similares (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, calcio estearato, estearato de magnesio, glicoles polietileno sólidos, sulfato de laurilo de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Formas de dosificación sólidas como se ha descrito anteriormente se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes de pacificación, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires. Tales formas de dosificación se preparan, por ejemplo,

disolviendo, dispersando, etc, un compuesto (s) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 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, etilo de alcohol, el alcohol isopropilo, carbonato de etilo, etilo de etilo, alcohol benzilo, benzoato de benzilo, propiloeneglicol, 1,3-butiloeneglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietiloeneglicols y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, etoxiloatado isostearilo alcoholes, sorbitol polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidroxida de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipientes o vehículos tales como manteca de cacao, polietileno glicol o una cera de supositorio, que son sólidos a no irritante adecuado las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura corporal y por lo tanto, se funden mientras que en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo de las mismas.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, polvos, pulverizaciones, e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que puedan ser necesarios. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

Los gases comprimidos pueden utilizarse para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son el nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Generalmente, dependiendo del modo pretendido de administración, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de un compuesto (s) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición será entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto (s) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Pharmaceutical Sciences de Remington's, 18^a ed., (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990). La composición a administrar, en cualquier caso, contener una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un estado de enfermedad de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

En las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula I o Ia, o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, se administran en una cantidad eficaz que variará dependiendo

de una variedad de factores incluyendo 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, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de los estados de enfermedad particulares, y el huésped sometido a terapia. Los compuestos de Fórmula I o Ia pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día, o en el intervalo de 50 a 400 mg por día, 100 mg a 800 mg por día, o en el intervalo de 100 mg a 350 mg por día, o en el intervalo de 200 a 700 mg por día, o en el intervalo de 150 mg a 400 mg por día, o en el intervalo de 300 a 600 mg por día.

Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es un ejemplo. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de un número de factores, incluyendo los requerimientos del paciente, la gravedad de la condición que está siendo

tratada, y la actividad farmacológica del compuesto que está siendo utilizado. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular es bien conocida para un experto normal en la técnica. Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo (s) dentro de los rangos de dosificación aprobado. Los compuestos de Fórmula Ia, alternativamente, se pueden usar secuencialmente con agente farmacéuticamente aceptable conocido (s) cuando una formulación de combinación es inapropiada.

Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es un ejemplo. La dosis específica utilizada para los niños generalmente será menor debido al menor tamaño y peso de los niños, y las dosis pueden ser ajustadas de acuerdo a factores de tamaño y peso, así como factores adicionales. Por ejemplo, la dosificación puede depender de factores adicionales, incluyendo los requisitos del niño, la gravedad de la condición que está siendo tratada, y la

actividad farmacológica del compuesto que está siendo utilizado. La determinación de las dosificaciones óptimas para un niño en particular es bien conocida para un experto normal en la técnica. Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo (s) dentro de los rangos de dosificación aprobada. Los compuestos de Fórmula Ia, alternativamente, se pueden usar secuencialmente con agente farmacéuticamente aceptable conocido (s) cuando una formulación de combinación es inapropiada.

Síntesis General

Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I.

Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos o bien están disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), o Bache (Torrance CA), o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la materia siguientes procedimientos establecidos en referencias tales como Fisher y Reactivos de Fisher for

Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Química de los compuestos de carbono de Rod, Volúmenes 1-5 y Complementarios (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry de marzo, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y de Alerce Comprehensive Organic Transformations (VICH I Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que los compuestos de esta invención pueden ser sintetizados, y diversas modificaciones de estos esquemas se pueden hacer y se sugerirán a los expertos en la técnica que haya referido a esta divulgación. Los materiales de partida y los productos intermedios de la reacción pueden ser aislados y purificados si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitado a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden ser caracterizados usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente tienen lugar a presión atmosférica y en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C , en otra

modalidad de alrededor de 0° a aproximadamente 125° y más específicamente a aproximadamente habitación (o ambiente) la temperatura, por ejemplo, aproximadamente 20°. A menos que se indique lo contrario (como en el caso de un
5 hidrogenación), todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los profármacos se pueden preparar por técnicas conocidas para un experto en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales apropiados en
10 un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales mediante manipulación rutinaria o in vivo. Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Una discusión
15 detallada de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Profármacos como Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la AEC Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se
20 incorporan aquí por referencia para todos los propósitos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en

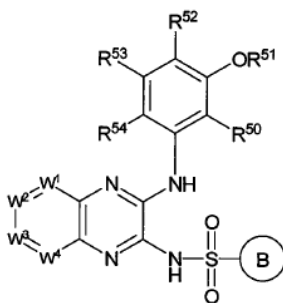
su estructura. Los compuestos de Fórmula I que se pueden preparar a través de las síntesis descritas en el presente documento pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros.

5 Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos se pretende que estén dentro del alcance de esta invención.

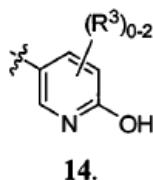
Algunos de los compuestos de la invención pueden
 10 existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma enol; donde una amida está presente, la molécula puede existir como el ácido imídico; y donde una enamina está presente, la molécula puede existir como una imina.
 15 Todos los tautómeros tales están dentro del alcance de la invención, y en la medida en que una estructura se utiliza para describir un compuesto, que incluye todas estas formas tautómeras.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I

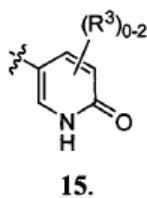
20



pueden existir como tautómeros. En particular, el anillo B en el Compuesto de la Fórmula I o B puede ser 2-hidroxipiridinilo, también descrito como su estructura:

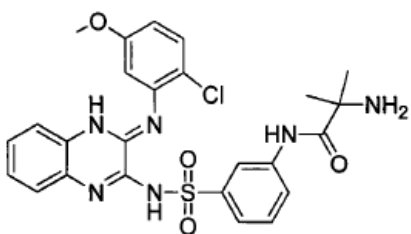


Tanto 2-hidroxipiridinilo como la anterior estructura 14 incluyen, y son equivalentes a, piridin-2(1H)-ona y su estructura 15:



Sin importar qué estructura o terminología se use, cada tautómero se incluye dentro del alcance de la invención.

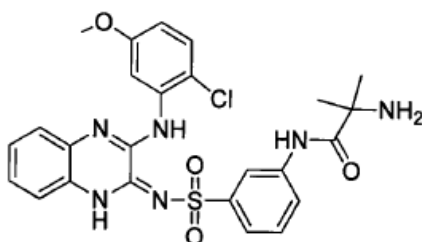
Por ejemplo, un tautómero del Compuesto A es el Compuesto A-1:



Compuesto A-1

Otro tautómero del Compuesto A es el Compuesto A-

5 2:



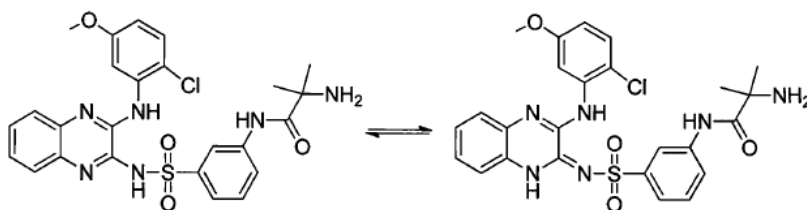
10

Compuesto A-2

El compuesto A-2 se llama N-(3-{[(2Z)-3-[(2-
cloro-5-metoxifenilo)amino]quinoxalin-2(1H)-
15 ilideno]sulfamoil}fenilo)-2-metilalaninamida.

Como se entendería por un practicante experto,
las formas tautoméricas pueden interconvertirse.

20

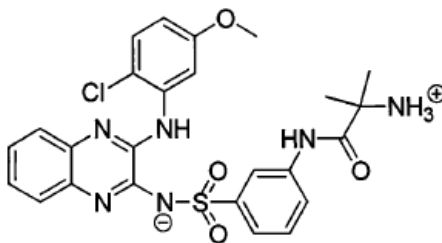


Más aún, los intermedios que llevan a los

Compuestos de la Fórmula I, así como los Compuestos de la
 Fórmula I en sí, se pueden recuperar como moléculas sin
 carga o zwitteriónicas, o sales catiónicas tales como sodio
 o potasio, dependiendo de las sustituciones en el anillo B
 5 y en las condiciones de la reacción. Todas dichas formas
 zwitteriónicas están dentro del alcance de la invención, y
 al alcance que una estructura sea usada para ilustrar un
 compuesto zwitteriónico, incluye todas dichas formas
 zwitteriónicas.

10 Por ejemplo, una forma zwitteriónica del
 Compuesto A es el Compuesto A-3

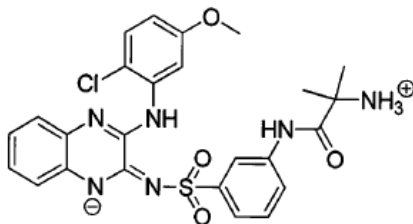
15



Compuesto A-3

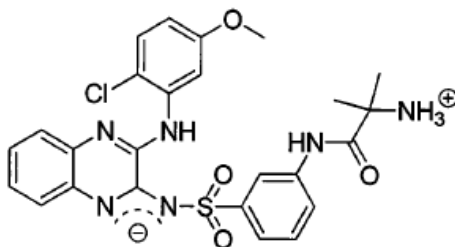
20

Otra ilustración zwitteriónica del Compuesto A es
 el Compuesto A-4.



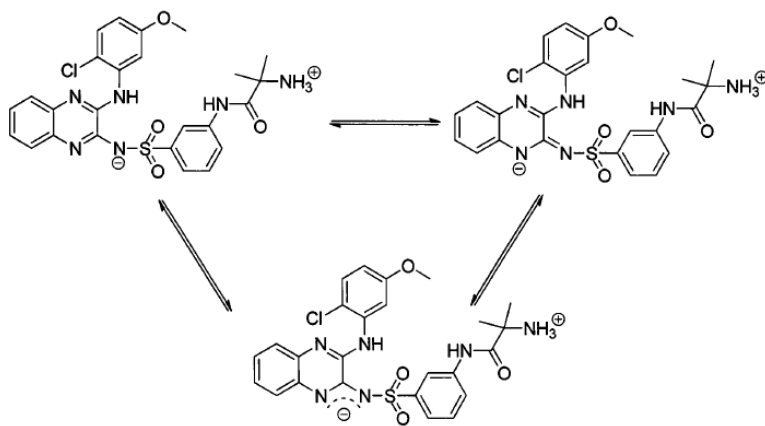
Compuesto A-4

Otra ilustración zwitteriónica del Compuesto A es el Compuesto A-5.



Compuesto A-5

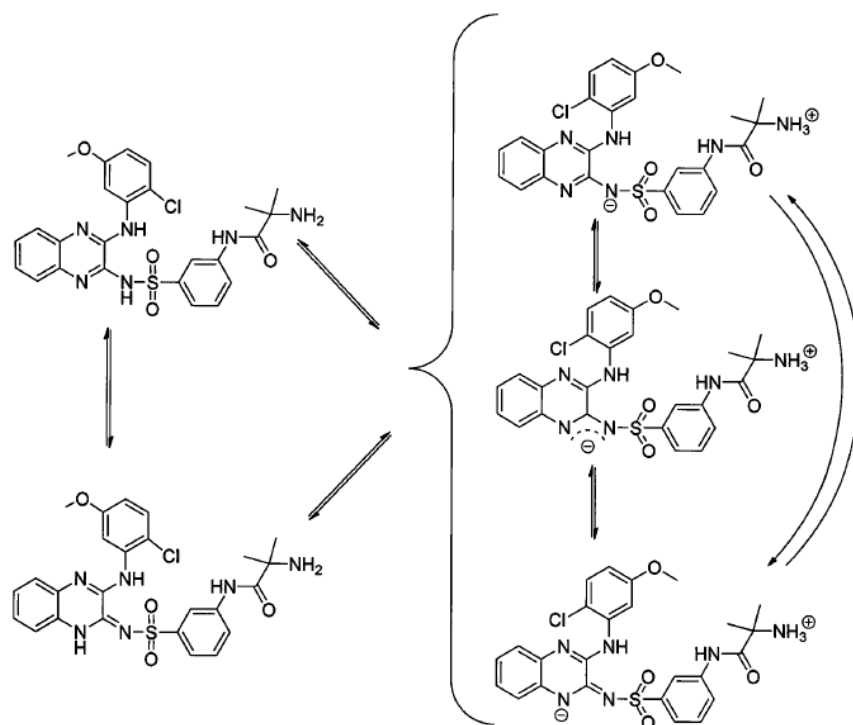
Como se entendería por un practicante experto, las formas tautoméricas pueden interconvertirse.



Más aún, la interconversión también puede existir entre las formas tautoméricas sin carga y las formas zwitteriónicas.

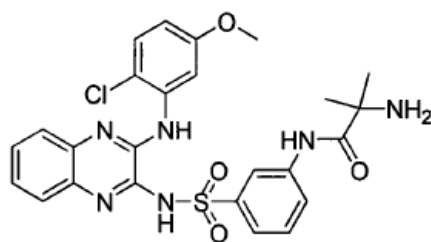
5

10



15

Sin importar qué estructura o terminología se use, cada tautómero o zwitterión se incluye dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, como se usa aquí, la estructura



20

y los términos asociados “Compuesto A” y “N-(3-{{(3-{{(2-cloro-5-(metoxi)fenilo]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil} fenilo)-2-metilalaninamida” abarcan todas las formas tautoméricas y zwitteriónicas posibles del

compuesto.

La presente invención también incluye derivados de N-óxido y derivados protegidos de 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 en 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 contenga un átomo(s) de nitrógeno, estos grupos pueden ser protegidos con un "grupo protector" adecuado o "grupo de protección". Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados se puede encontrar en *TW Greene, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Los derivados protegidos de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando

sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) pueden resolverse por métodos conocidos por uno de habilidad normal en la técnica, por ejemplo por: formación de sales diastereoisoméricas o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, un paso adicional puede ser necesario para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes o convirtiendo en enantiómero al otro por transformación asimétrica. Para una

mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero particular, el componente de enantiómero principal se puede enriquecer adicionalmente (con pérdida concomitante en el rendimiento) por recristalización.

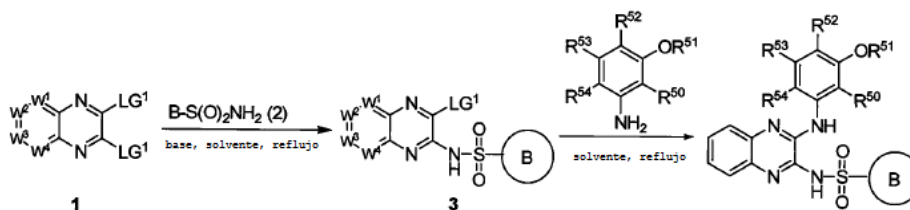
5 Además, pueden existir los compuestos de la presente invención en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas
10 no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

 En los ejemplos que siguen, a menos que se especifique lo contrario, la forma final del compuesto se supone que la molécula que es no cargada en la ausencia de técnicas analíticas que se habrían determinado de otra
15 manera. Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar usando métodos conocidos por un experto normal en la técnica o a partir del compuesto de la fórmula 1 como se representa en el Esquema 1 a continuación. Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar partiendo del compuesto
20 1 mediante la fusión de reactivos apropiados a 180°C en presencia de una base tal como K_2CO_3 y cobre metálico que se sabe que proporciona compuestos intermedios de la fórmula 1 (ver SH Dandegaonker y CK Mesta, *J. Med. Chem.* 1965, 8,

884) .

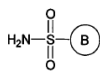
Esquema 1

5



10

Haciendo referencia nuevamente al Esquema 1, un intermedio de la fórmula 3 se puede preparar al calentar brevemente una quinoxalina adecuadamente sustituida (por ejemplo, 2,3-dicloroquinoxalina comercialmente disponible) y una sulfonamida adecuadamente sustituida de la fórmula 2



15

(que están disponibles comercialmente o se pueden preparar por una persona con conocimientos ordinarios en la materia), una base tal como K_2CO_3 , en un disolvente, tal como DMF o DMSO. A la terminación (aproximadamente 2 horas), la mezcla de reacción se vierte entonces en agua y seguida por 2 N HCl. El producto se extrae entonces en un disolvente tal como acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre un agente de secado tal como sulfato de sodio, se filtran, y se concentran a vacío para proporcionar un compuesto de la fórmula 3.

20

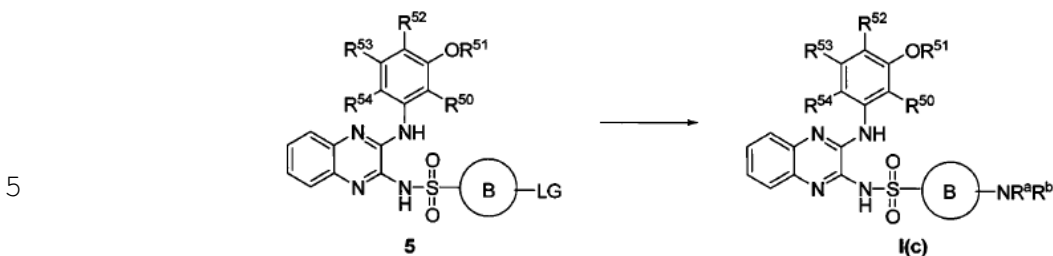
El intermedio de la fórmula 3 se trata a

continuación con un compuesto intermedio de la fórmula 4 en un disolvente tal como DMF o p-xileno a temperatura de reflujo. Tras la finalización de la reacción (aproximadamente 16 horas o menos), la reacción se deja enfriar, se extrae en DCM, se lava con 2 N HCl y salmuera, se seca sobre un agente de secado tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para dar un compuesto de la fórmula I.

Alternativamente, otros métodos para preparar derivados de quinoxalina son conocidos para un experto en la técnica e incluyen, pero no se limitan a S.V. Litvinenko, V.I. Savich, D.D. Bobrovnik, *Chem. Heterocycl. Comp.* (Traducción al Inglés), 1994, 30, 340 y W.C. Lumma, R.D. Hartman, *J. Med. Chem.* 1981, 24, 93.

Los compuestos de la fórmula I donde B es fenilo sustituido con R^{3a} donde R^{3a} es alquilamino o dialquilamino o B es heteroarilo sustituido con R donde R es amino, alquilamino, o dialquilamino, y todos los demás grupos son como se definen en la Breve Descripción de la Invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2.

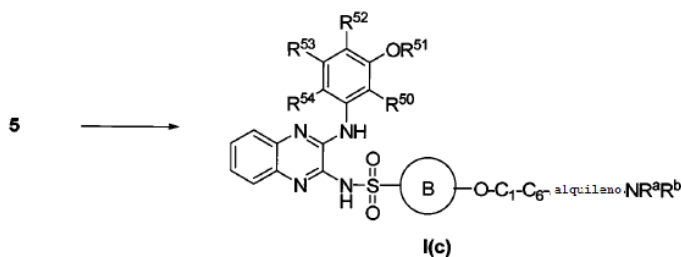
Esquema 2



En el esquema 2, LG es un grupo de salida tal como cloro. El compuesto 5 es reaccionado con NHR^aR^b o $\text{HO-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileo-NHR}^a\text{R}^b$, en donde R^a y R^b son
 10 independientemente hidrógeno o alquilo. La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, tal como KHCO_3 , en un disolvente tal como DMF.

Los compuestos de la Fórmula I en donde B es fenilo sustituido con R^{3a} en donde R^{3a} es aminoalquiloxi, alquilaminoalquiloxi, o dialquilaminoalquiloxi o B es
 15 heteroarilo sustituido con R^3 en donde R^3 es aminoalquiloxi, alquilaminoalquiloxi, o dialquilaminoalquiloxi, y todos los otros grupos son como se define en la Breve Descripción de la Invención, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema
 20 3.

Esquema 3



La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base tal como NaH en un disolvente tal como DMF.

Los compuestos de la Fórmula I en donde B es fenilo sustituido con R^{3a} o B es heteroarilo sustituido con R^3 en donde R^{3a} y R^3 son:

- i. $-N(R^7)C(O)-C_1-C_6\text{-alkileno-}N(R^{7a})(R^{7b})$ en donde R^7 , R^{7a} , y R^{7b} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;
- ii. $-NR^9C(O)R^{9a}$ en donde R^9 es como se define en la Breve Descripción de la Invención;
- iii. $-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$ en donde R^{11a} , R^{11b} , y R^{11c} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;
- iv. $-NR^{13}C(O)OR^{13a}$ en donde R^{13} y R^{13a} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;
- v. $-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6\text{-alkileno-}N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ en donde R^{18} , R^{18a} , y R^{18b} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;

vi. $-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6\text{-alquileo}-C(O)R^{20a}$ en donde R^{20} y R^{20a} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;

vii. $-NR^{21}S(O)_2-C_1-C_6\text{-alquileo}-N(R^{21b})R^{21a}$ en donde R^{21} , R^{21a} , y R^{21b} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;

viii. $-N(R^{22})C(O)-C_0-C_6\text{-alquileo}-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$, en donde R^{22} , R^{22a} y R^{22b} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;

ix. $-NR^{24}C(O)-C_1-C_6\text{-alquileo}-OR^{24a}$ en donde R^{24} y R^{24a} son como se define en la Breve Descripción de la Invención;

y en donde el alquileo en R^3 y R^{3a} son independientemente opcionalmente sustituidos como se describe en la Breve Descripción de la Invención y se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4 al reaccionarlos con un intermedio de las fórmulas 9(a), 9(b), 9(c), 9(d), 9(e), 9(f), o 9(g):

1. 9(a) $HOC(O)-C_1-C_6\text{-alquileo}-N(R^{7a})(R^{7b})$ en donde R^a es R^a o un grupo protector N, tal como Boc o Fmoc;

2. 9(b) $HOC(O)R^{9a}$;

3. 9(c) $HOC(O)NR^{11a}R^{11b}$;

4. 9(d) $HOC(O)OR^{13a}$;

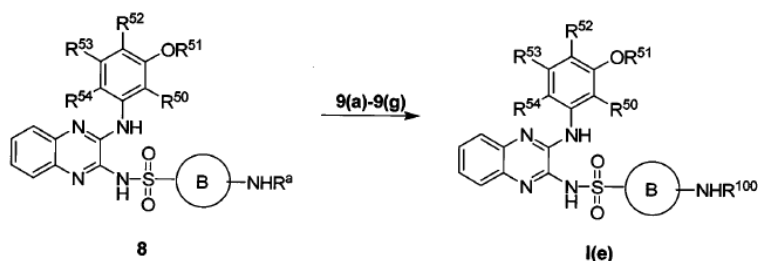
5. 9(e) $\text{HOC(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileno-N(R}^{18b})\text{C(O)R}^{18a}$;

6. 9(f) $\text{HOC(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileno-C(O)R}^{20a}$;

7. 9(g) $\text{LG-S(O)}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileno-N(R}^{21b})\text{R}^a$ en donde R^a es R^{21a} o un grupo protector N, tal como Boc o Fmoc.

5

Esquema 4



10

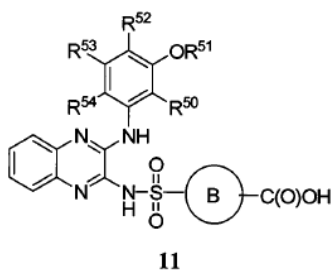
En el Esquema 4, R^{100} en el Esquema 4 es $-\text{C(O)R}^{9a}$, $-\text{C(O)NR}^{11a}\text{R}^{11b}$, $-\text{C(O)OR}^{13a}$, $-\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileno-N(R}^{18b})\text{C(O)R}^{18a}$, $-\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileno-C(O)R}^{20a}$, o $-\text{S(O)}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-alquileno-N(R}^{21b})\text{R}^a$. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de acoplamiento de amida estándar conocidas por un experto normal en la técnica. En particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, una base tal como DIEA, y en un disolvente tal como DMF. En donde sea aplicable, el grupo protector N se elimina a continuación usando procedimientos conocidos para un experto normal en la técnica, tales como el tratamiento con ácido en donde PG es Boc.

20

Al proceder como se describe para el Esquema 4, los compuestos de la invención en donde B es fenilo sustituido con R^{3a} o B es heteroarilo sustituido con R^3 en donde R^{3a} y R^3 son

- 5 i. $-C(O)NR^8R^{8a}$;
- ii. $-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6\text{-alquilenos}-N(R^{10a})R^{10b}$;
111. $-C(O)R^{12}$ en donde R^{12} es un heterocicloalquilo N-sustituido;
- iv. $-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$;
- 10 v. $-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6\text{-alquilenos}-C(O)OR^{16a}$; o
- vi. $-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6\text{-alquilenos}-C(O)R^{19a}$; o

se puede preparar intercambiando los materiales de inicio según sea necesario. En particular, el intermedio de la fórmula 11:



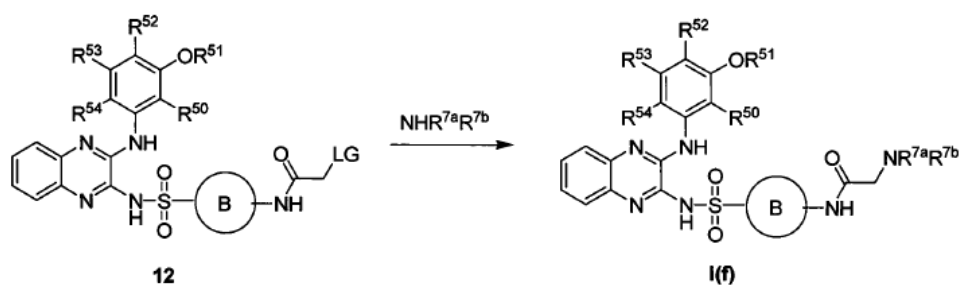
20

se usa en lugar de 8.

Los compuestos de la fórmula I en donde B es fenilo sustituido con R^{3a} o B es heteroarilo sustituido con

R^3 en donde R^{3a} y R^3 son $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ en donde R^{7a} y R^{7b} son como se define en la Breve Descripción de la Invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5.

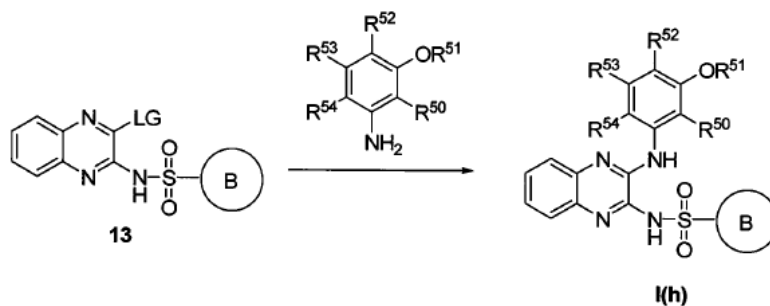
Esquema 5



LG es un grupo de salida tal como bromo o cloro. 12 es reaccionado con $\text{NH}(\text{R}^{7b})\text{R}^{7a}$ en presencia de una base, tal como DIEA, en un disolvente tal como ACN.

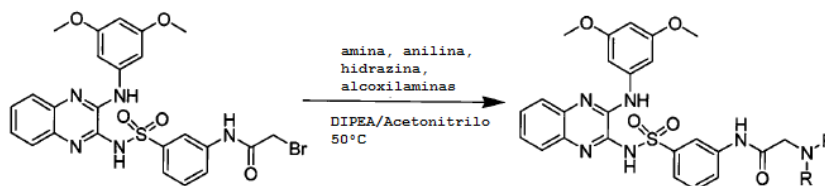
Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 6.

Esquema 6



LG en el Esquema 6 es un grupo de salida tal como cloro. La reacción se puede llevar a cabo irradiando en un disolvente tal como DMA. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido acético en un disolvente tal como DMA y por calentamiento.

Procedimiento General de Alquilación I



10

Se colocó en un vial de 2 dracmas se añadieron 2-bromo-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-feniloamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenilo) acetamida (86 mg, 0.15 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 171, junto con 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron ocho equivalentes (1.2 mmol) de la amina, anilina, hidrazina o alcoxi-amina deseada seguido por la adición de base de Hunig (41 μ L, 0.25 mmol). La reacción entonces se agitó a 50°C durante una hora (durante la noche para los reactivos de anilina). La HPLC preparativa de fase inversa se utilizó para aislar el producto deseado directamente de la mezcla de reacción en bruto. Una HPLC preparativa de fase inversa

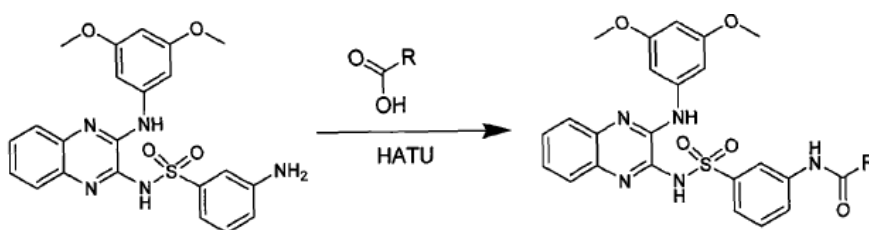
15

20

de *Waters Fractionlynx* equipada con un *Waters SunFire Prep C18*, $\text{OCD } 5 \mu\text{M}$, columna de $30 \times 70 \text{ mm}$ y la ejecución a un gradiente de 5-100% con un sistema disolvente binario de 25 mM de acetato de amonio en agua/acetonitrilo-se utilizó para llevar a cabo la purificación.

Procedimiento General de Biblioteca de Acilación 1

10



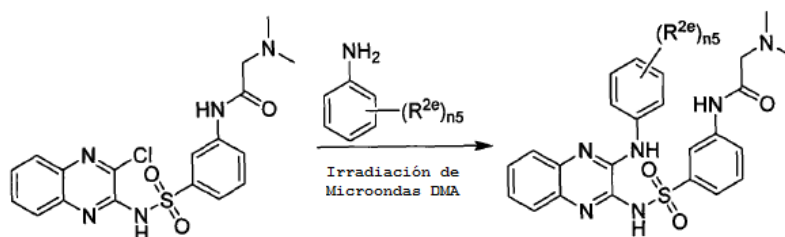
15

En un vial de 2 dracmas se añadieron 3-amino-N-((3-((3,5-dimetoxi-feniloamino)quinoxalin-2-il) bencenosulfonamida (54 mg, 0.12 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 15, DMA (2 ml) y el ácido carboxílico deseado (0.17 mmol). DIEA (70 μl , 0.4 mmol) seguido de HATU (53 mg, 0.14 mmol) se añadieron al vial y la mezcla de reacción se agitó a 50 C durante la noche. La HPLC preparativa de fase inversa se utilizó para aislar el producto deseado directamente de la

20

mezcla de reacción en bruto. Una HPLC de fase inversa preparativa de Waters Fractionlynx; equipada con una columna *Waters SunFire Prep C18*, OCD 5 μ M, columna de 30 X 70 mm y la ejecución de un gradiente de 5-100% con un sistema disolvente binario de 25 mM de acetato de amonio en agua/acetonitrilo; se utilizó para llevar a cabo la purificación.

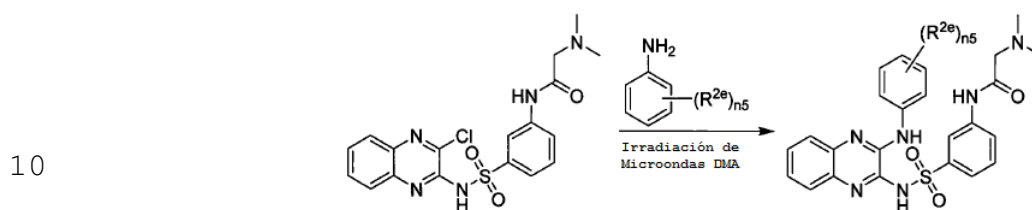
Procedimiento General de Aminación 1a



Un recipiente de reacción de microondas CEM se cargó con N-(3-(N-(3-cloroquinoxalin-2-il) sulfamoyl) fenilo) -2-(dimetilamino) acetamida (30 mg, 0.071 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 374, la anilina deseada (16 mg, 0.14 mmoles, Ec. 2), y 0.5 ml de dimetilacetamida. El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó bajo radiación de microondas durante 70 min a 140°C en un instrumento de

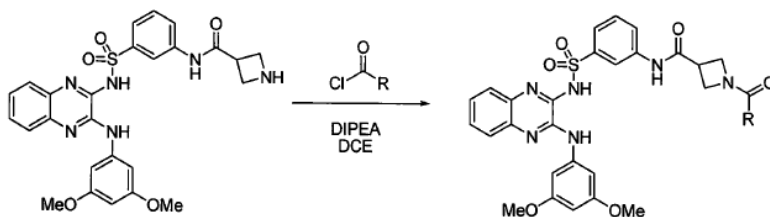
microondas *CEM Discover*. El disolvente se separó después por evaporación rotativa. La purificación del producto final se realizó por HPLC preparatoria de fase inversa con los eluyentes de 25 mM de $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$ acuosa en el producto deseado.

Procedimiento General de Aminación 1b



Un recipiente de reacción de microondas CEM se cargó con N-(3-(N-(3-cloroquinoxalin-2-il) sulfamoil) fenilo) -2-(dimetilamino) acetamida (62 mg, 0.147 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 374, la anilina deseada (0.567 mmol, equiv. 4), y 1.0 ml de tolueno. El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó bajo radiación de microondas durante 60 min a 180°C en un instrumento de microondas *CEM Discover*. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. La purificación del producto final se realizó por HPLC preparatoria con $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$ como eluyente para dar el producto deseado.

Procedimiento General de Acilación 2



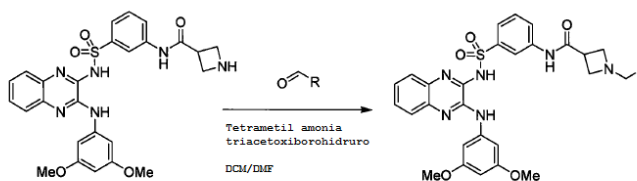
5

N-(3-(N-(3-(3,5-dimethoxy-feniloamino) quinoxalin-2-il)-sulfamoil) fenilo) azetidina-3-carboxamida (125 mg, 0.23 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 372, se disolvió en 5 ml de DCE en un matraz de fondo redondo de 10 ml. DIEA (1117 mmol, equiv. 5.0) se añadió a continuación con agitación seguido de cloruro de ácido (0.47 mmol, equiv. 2.0). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora o hasta que se completó, como se indica por LCMS. El disolvente se retiró posteriormente a presión reducida en un evaporador rotatorio. El material en bruto se volvió a disolver en metanol. La purificación del producto final se realizó por HPLC preparatoria de fase inversa con los eluyentes de 25 mM de NH₄OAc/ACN acuosa. Una HPLC de fase inversa preparativa *Waters Fractionlynx*; equipada con una columna *Waters SunFire Prep IC 8*, OCD 5 μM, columna de 30 X 70 mm y la ejecución de un gradiente de 5-100% con un

20

sistema disolvente binario de acetato de amonio de 25 mM en agua/acetonitrilo; se utilizó para llevar a cabo la purificación.

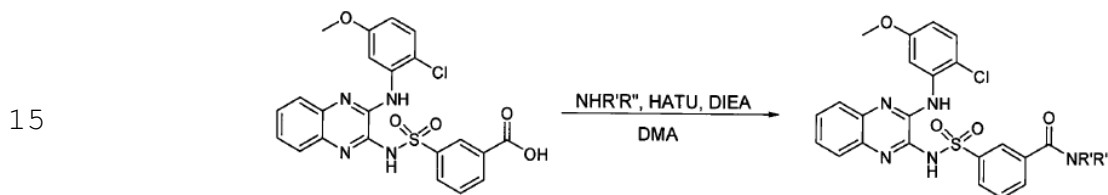
Procedimiento General de Aminación Reductiva 1



A una solución de N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifeniloamino) quinoxalin-2-il) sulfamoil) fenilo) azetidina-3-carboxamida (110 mg, 0,19 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 372, en 3 ml de DCE y 200 μ L de DMF, aldehído (0.77 mmol, 4.0 eq.) seguido lentamente por triacetoxiborohidruro de tetrametilammonium (1,16 mmol, equiv. 6.0). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS indicó que la reacción se completó. El disolvente se retiró

posteriormente a presión reducida en un evaporador rotatorio. El material en bruto se volvió a disolver en metanol. La purificación del producto final se realizó por HPLC preparatoria de fase inversa con los eluyentes de 25 mM de NH₄OAc/CAN acuosa. Una HPLC de fase inversa preparativa *Waters Fractionlynx*; equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5 μM, columna de 30 X 70 mm y la ejecución de un gradiente de 5-100% con un sistema disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; se utilizó para llevar a cabo la purificación.

Procedimiento General de Formación de Amida 1a



En un pequeño vial de 1 dracma se añadió 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-feniloamino)-quinoxalin-2-il) sulfamoil) ácido benzoico (61 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv), preparado usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 100. El ácido se disolvió en DMA (1 ml) y DIEA (42 μL, 0.24 mmol, 2 equiv.) se añadió luego a la solución. El reactivo de amina (1 ml de solución 0.12 M en DMA) se añadió a la solución

20

con agitación seguido de HATU (64 mg, 0.17 mmol, 1.4 equiv). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al completar como se indica por el análisis de LCMS, se añadieron 2 ml de metanol a la solución. La HPLC preparativa de fase inversa se utilizó para aislar el producto deseado. Una HPLC preparativa de fase inversa de *Waters Fractionlynx* equipado con un *Waters SunFire Prep* C18, OCD 5 μ M, columna de 30 x 70 mm y la ejecución de un gradiente de 5-100 % con un sistema disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo se utilizó para llevar a cabo la purificación.

Procedimiento General de Formación de Amidas 1b

Se utilizó el procedimiento descrito en **Procedimiento General de Formación de Amidas 1a** para incorporar un número de aminos que contenía un segundo grupo amina protegida como el terc-butilcarbamato (es decir, en Donde R', dentro de NHR'R'', contenía un grupo amina protegido con Boc). La desprotección se llevó a cabo después de la purificación por HPLC del precursor protegido con Boc.

En un pequeño vial de 1 dracma se añadió 3-(N-(3-

(2-cloro-5-metoxi-feniloamino) quinoxalin-2-il) sulfamoyl) ácido benzoico (61 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv). El ácido se disolvió en 1 ml de DMA y DIEA (42 µL, 0.24 mmol, 2 equiv) se añadió después a la solución. El reactivo de mono-

5 diamina protegida con Boc (1 ml de solución 0.12 M en DMA, 1 equiv) se añadió a la solución con agitación seguido de HATU (64 mg, 0.17 mmol, 1.4 equiv). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al completar como se indica por el análisis de LCMS, se añadieron 2 ml de

10 metanol a la solución. La HPLC preparativa de fase inversa se utilizó para aislar el producto deseado directamente a partir de esta solución de reacción en bruto. Una HPLC de fase inversa preparativa *Waters Fractionlynx*; equipada con una columna de *Waters SunFire Prep C18*, OCD 5 µM, columna

15 de 30 X 70 mm y la ejecución de un gradiente de 5-100 % con un sistema disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; se utilizó para llevar a cabo la purificación. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida por

20 evaporación rotatoria. Se añadió una solución de 4 N de HCl en dioxano (2 ml). Después, la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó material de partida. El producto desprotegido se precipitó de la

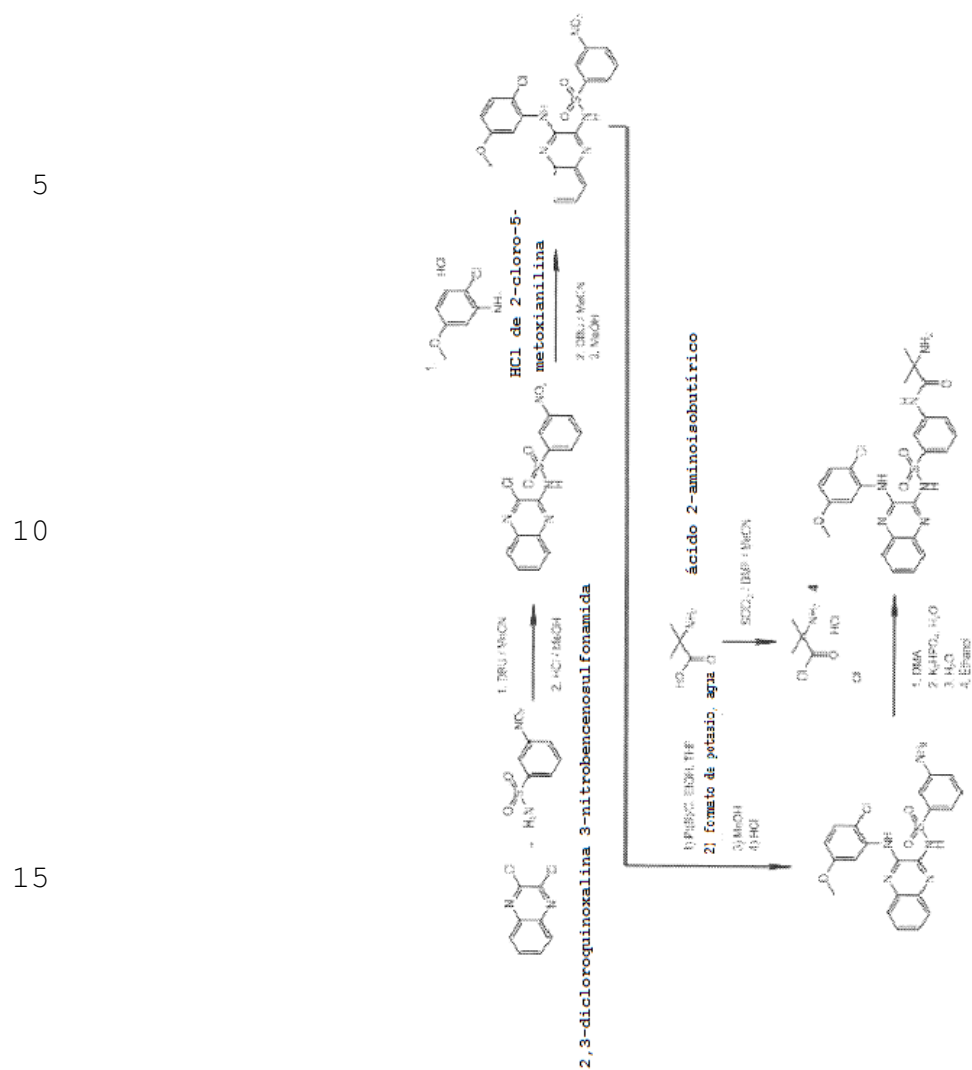
solución como una sal de HCl y se recolectó por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío.

Síntesis del Compuesto A

5

Un compuesto en bruto se puede preparar como se describe a continuación y se representa a continuación en Esquema 7.

Esquema 7. Síntesis del Compuesto A



Síntesis de (N-(3-cloroquinoxalin-2-ilo)-3-nitrobencenosulfonamida) :

Un kg de 2,3 dicloroquinoxalina y un kg de 3-nitrobencenosulfonamida se mezclaron en 5 volúmenes de acetoneitrilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. 2.3 kg de DBU y 1 volumen de acetoneitrilo se añadieron. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió a 5 °C. Doce volúmenes de metanol y 1.53 kg de HCl se añadieron, y la mezcla de reacción se filtró. La torta filtrada se lavó con 6 volúmenes de metanol y se secó a vacío.

Síntesis de (N-(3-((2-cloro-5-metoxifenilo)amino)quinoxalin-2-ilo)-3-nitrobencenosulfonamida) :

Una solución se preparó con 0.585 kg de 2-cloro-5-metoxianilina-HCl, 3.5 volúmenes de acetoneitrilo y 0.46 kg de DBU (solución A). Por separado, 1 kg de N-(3-cloroquinoxalin-2-ilo)-3-nitrobencenosulfonamida y 5.5 volúmenes de acetoneitrilo se combinaron y calentó a reflujo. Solución A y 1 volumen de acetoneitrilo se añadieron después a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de la terminación

de la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C, diluida con 10 volúmenes de metanol y filtró. La torta de filtrado resultante se lavó 3 veces con 5 volúmenes de metanol y después se secó a vacío.

5

Síntesis de clorhidrato de 3-amino-N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenilo)amino]quinoxalin-2-ilo}bencenosulfonamida:

A 1 kg de N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenilo)amino]quinoxalin-2-ilo}-3-nitrobencenosulfonamida se añadió una cantidad catalítica de sulfuro de platino en carbono (Pt(S)C), 6 volúmenes de THF, 0.16 volumen de agua, y 2 volúmenes de etanol. La mezcla de reacción resultante se agitó y calentó a reflujo. Una solución acuosa de formato de potasio (1.4 volumen de agua + 0.69 kg de formato de potasio) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta que se completó la reacción y después se enfrió a 50°C. Después de la adición de 10 volúmenes de metanol y una hora de agitación, el catalizador se filtró y se lavó con 3.4 volúmenes de metanol. La solución filtrada se enfrió a 20 °C y 0.62 kg de HCl se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C, se enfrió a 5 °C y se filtró. La torta filtrada se lavó con metanol (6 volúmenes) y secada bajo vacío.

Síntesis de N-[3-({3-[(2-cloro-5-metoxifenilo)amino]quinoxalin-2-y 1} sulfamoil)fenilo] -2-metilalaninamida (crudo):

5 **Síntesis de clorhidrato de cloruro de 2-metilalanilo.** A

0.42 kg de ácido 2-amino-2-metilpropanoic, se añadieron 3.7 volúmenes de acetonitrilo, 0.04 volúmenes de dimetilformamida, y 0.62 kg de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C hasta la terminación de la reacción. La mezcla después se filtró, y la torta de filtrado se lavó dos veces con 1 volumen de acetonitrilo y se secó al vacío.

A 1 kg de clorhidrato de 3-amino-N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenilo)amino]quinoxalin-2-ilo}bencenosulfonamida se añadieron 8 volúmenes de dimetilformamida y 0.385 kg de clorhidrato de cloruro de 2-metilalanilo a 5°C. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se calentó a 50 °C y una solución de K₂HPO₄ (1.4 kg), agua (16.5 volúmenes) y etanol (7.1 volúmenes) se añadió. La mezcla se enfrió a 10°C, se agitó 2 horas a 10°C y después se filtró. La torta se lavó 3 veces con 10 volúmenes de agua y se secó al vacío.

Ejemplo 1

**Ensayo de fase I del Compuesto A, un inhibidor de Pan-
fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), en los pacientes con
leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfoma**

La desregulación de las fosfatidilinositol 3-quinazas (PI3K) clase I ha sido implicada en la patogénesis del cáncer en muchos tipos de células, y la vía PI3K se activa constitutivamente en la LLC y, a menudo en otros linfomas no Hodgkin.

El Compuesto A es un inhibidor potente y selectivo de las cuatro isoformas de PI3K de clase I, con IC50s (nM) de α :39, β :383, γ :36, y δ :23, en comparación con la mTOR: > 15000. En estudios preclínicos modelo de xenotrasplante, el compuesto A inhibió la fosforilación de los efectores de PI3K e inhibe el crecimiento tumoral en dosis bien toleradas. *In vitro* e *in vivo*, el Compuesto 1 inhibe la fosforilación de objetivos descendentes de PI3K, incluyendo pAKT y pEBP1.

Como parte de un estudio de un solo agente de la fase 1 en los tumores sólidos, se administró Compuesto A a una cohorte de expansión dedicada de pacientes con

recaída/linfoma refractario y CLL. El fármaco se administró por vía oral al día, con una dosificación continua en ciclos mensuales. Un total de 15 pacientes fueron incluidos en tres centros. Una cohorte inicial de 3 pacientes fue inscrita, seguida de un examen de la seguridad, con la posterior inscripción de los 12 sujetos restantes. La edad media de los pacientes fue de 66 años (rango 28-81), 40 % eran hombres y 60 % mujeres.

Entre los 15 pacientes, 33 % (n = 5) tenían CLL refractario, y el 67 % (n = 10) tenía varias recidivas de linfomas, incluyendo linfoma difuso de células B (DLBCL) (n = 4), linfoma folicular (n = 2), linfoma de Hodgkin (n = 2), macroglobulinemia de Waldenstrom (n = 1), y leucemia prolinfocito de células B (n = 1). 93 % (n = 14) tenían enfermedad en la etapa 3-4. Entre 12 pacientes con datos disponibles, 6 (50 %) habían recibido 3 o más tratamientos previos, 10 (83%) habían estado expuestos a rituximab, y 11 (92 %) a los agentes alquilantes. En general, la hemoglobina media fue de 11.3g/dL (rango de 9.2 a 14.1), y el recuento de plaquetas medio fue de $113 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango 31 a 470). Para los 5 pacientes con LLC, la media a partir del recuento absoluto de linfocitos (ALC) fue $1.9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango 0.9 a 228); la media a partir de hemoglobina fue de

10.8 g/dl (rango de 9.2 a 14.1) y el recuento medio de plaquetas fue de $83 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango 66 a 143); dos pacientes con LLC tuvieron supresión de 11q y uno tuvo supresión de 17p. Dos de 4 pacientes con LLC probados para el estado IgVH fueron no mutados, y dos de 2 pruebas para ZAP70 fueron positivos. Cuatro de 5 pacientes con CLL habían sido tratados con quimioterapia de combinación con fludarabina.

La media del número de ciclos de tratamiento del compuesto A emitido en el estudio fue de 4, con 8 pacientes que actualmente continúan en tratamiento. Las causas de la interrupción del estudio incluyeron la progresión de la enfermedad (n = 6) y un acontecimiento adverso grave (n = 1 con hospitalización por neumonía recurrente). Los eventos adversos fueron poco frecuentes y los de cualquier grado se producen en > 10 % de los pacientes incluyendo diarrea, hiperglucemia, cefalea y linfopenia. La toxicidad hematológica fue infrecuente, con neutropenia de grado 3-4 en 4/15 (26.7 %), y trombocitopenia de grado 3-4 en 1/15 (6.7 %). La hiperglucemia no fue un problema clínico importante, con 1 evento (6.7 %) de grado 3-4 y 1 evento (6.7 %) de grado 1-2. Los pacientes se están siguiendo para la respuesta y se presentarán datos actualizados. El

análisis de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como potenciales biomarcadores predictivos, está en curso.

El compuesto A administrado una vez al día inhibe la activación de la vía de PI3K en el tejido sustituto (PBMC, folículo piloso, piel) y tejido tumoral de pacientes con tumores sólidos. El compuesto A produjo inhibición robusta de la vía de PI3K y de ERK en dosis bien toleradas, y su efecto como monoterapia fue encontrado para ser principalmente anti-proliferativo, no pro-apoptótico. La dosis máxima tolerada (MTD) se definió como 600 mg (cápsula) una vez al día (QD) ya sea en un 21/7 (administrado de forma continua durante 21 días seguido de 7 días de descanso) o un programa de dosificación diaria continua. Las toxicidades limitantes de la dosis fueron erupción de grado 3 e hipersensibilidad de grado 3. Un estudio de escalada de dosis de una formulación de comprimido está en curso. Diez pacientes adicionales han sido inscritos en la cohorte de expansión para definir mejor la actividad del compuesto A, y justifica más estudios.

La seguridad y la farmacocinética de 600 mg del Compuesto A administrado como un régimen de dosificación

diaria continua a una cohorte de expansión dedicada de un ensayo de fase 1 en pacientes con linfoma en recaída/refractario y leucemia linfocítica crónica (LLC) se describe en el presente documento.

5

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Este fue un estudio de fase 1, de etiqueta abierta, ensayo no aleatorio del Compuesto A administrado por vía oral como agente único en pacientes con linfoma.

Objetivos

El objetivo primario era determinar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto A administrado por vía oral como una cápsula de 600 mg en sujetos con linfoma.

Los objetivos secundarios fueron determinar (a) la farmacocinética en plasma del compuesto A; y (b) los efectos farmacodinámicos del Compuesto A en el tejido tumoral.

Los objetivos de exploración fueron determinar los efectos farmacodinámicos del Compuesto A en sujetos con linfoma.

Criterios Claves de Elegibilidad

La elegibilidad clave incluye lo siguiente:

- Diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma en recaída o refractario
- 5 • Enfermedad cuantificable
- Función adecuada de la médula ósea definida como:
 - $ANC \geq 1000/mm^3$ (CLL con $ALC \geq 100,000/mm^3$ se requiere tener $ANC \geq 500/mm^3$)
 - 10 • Plaquetas $\geq 30,000/mm^3$
 - Hemoglobina ≥ 8 g/dl
 - Archivo o tejido tumoral fresco
 - Sin terapia previo con un inhibidor selectivo de PI3K
 - 15 • Consentimiento informado por escrito.

Resultados

Un total de veinticinco pacientes fueron incluidos en la cohorte de linfoma. Los datos preliminares se presentan a partir de la fecha de corte del 1 de
 20 septiembre de 2011. Las características basales de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

5

10

Característica	N=19	
Edad en años, media (rango)	66(28-83)	
Género, n(%)		
Masculino	8(42)	
Femenino	11(58)	
Tipo de Tumor, n(%)		
CLL/SLL	7(37)	
Linfoma difuso de células B grande	4(21)	
Linfoma Folicular Grado 1-2	2(11)	
Linfoma Folicular Grado 3	1(5)	
Macroglobulinemia de Waldenstrom	1(5)	
Linfoma de Hodgkin	2(11)	
Linfoma transformado	1(5)	
Etapas, n(%)		
I	1(5)	
II	1(5)	
III	3(16)	
IV	10(53)	
Ausente	4(21)	
Estado del rendimiento de ECOG, n(%)		
0	5(27)	
1	13(68)	
2	1(5)	
Número de terapias previas en 5 años, media (rango)	3 (1-9)	
Parámetros Hematológicos	CLL/SLL	No CLL/SLL
Cuento absoluto de linfocitos (109)	1.9 (0.4-37.2)	0.7 (0.3-23.1)
Hemoglobina (g/dL=	108 (92-141)	114 (93-150)
Cuento de plaquetas (109)	87 (66-187)	125 (82-470)

Los eventos adversos más comunes experimentados entre los diecinueve sujetos probados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

20

n(%)	Todos los Eventos Adversos		Eventos Adversos Relacionados ^a	
Evento adverso ^b	Todos los grados	Grado $\geq 3^c$	Todos los grados	Grado $\geq 3^c$
Hematológico				
Neutropenia	5(26)	5(26)	4(21)	4(21)
Anemia	4(21)	3(16)	1(5)	0
No hematológico				
Diarrea	12 (63)	1(5)	7(37)	1(5)
Tos	6(32)	1(5)	0	0
Pirexia	5(26)	1(5)	1(5)	0
Fatiga	5(26)	0	0	0
Dolor Abdominal	4(21)	1(5)	2(11)	0
Disnea	4(21)	1(5)	0	0
Hiperglucemia	4(21)	1(5)	4(21)	1(5)
Prurito	4(21)	1(5)	2(11)	0
Salpullido	4(21)	1(5)	3(16)	1(5)

^a Eventos adversos relacionados con el Compuesto A del estudio de tratamiento combinado con paclitaxel y carboplatina.

^b MedDRA v. 12.1 Términos Preferidos (convertido a gramática de E.U.A.)

^c Clasificación NCI-CTCAE v. 3.0

Los detalles del tratamiento de estudio para los diecinueve sujetos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Duración media del tratamiento, semanas (rango) *	16 (2-48)
Leucemia linfocítica crónica (n=7)	20 (9-29)
Linfoma difuso de células B grandes (n=4)	6 (2-18)
Otros (n=7)	16 (4-48)
Pacientes que requieren modificación de dosis debido a la toxicidad ⁺ , n(%)	7 (37)
Hiper glucemia	1 (5)
Neutropenia	2 (11)
Salpullido	1 (5)
Fiebre / hipotensión ⁺⁺	1 (5)
Infección respiratoria ⁺⁺	1 (5)
Más de un evento en el mismo paciente	1 (5)
Diarrea	
Fiebre/neumonía	
Fiebre/neumonía/sepsia/íleo/sobrecarga de fluidos ⁺⁺	
Interrupción del tratamiento, n(%)	
Progreso de la enfermedad	8 (42)
Discreción del investigador	1 (5)

* Datos no disponibles para un paciente

⁺ Un evento por paciente a menos que se dicte de otra manera.

++ No relacionado con el fármaco del estudio.

La Tabla 4 resume la mejor respuesta en los pacientes evaluados para eficacia (N=11)^a

5

Tabla 4

Neoplasia Maligna	n	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Enfermedad Estable	Enfermedad Progresiva
CLL/SLL	5			5 ^b	
Linfoma folicular	2			2	
Macroglobulinemia de Waldenstrom	1	1 ^c			
Linfoma transformado	1			1 ^d	
Linfoma de Hodgkin	2			1 ^e	1

10 CLL, leucemia linfocítica crónica; SLL, linfoma linfocítico pequeño

^a Pacientes con evaluaciones de enfermedad después del ciclo 2 (8 semanas) del Compuesto 1, cápsula de 600 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por los
15 investigadores.

^b Tres pacientes tuvieron una respuesta nodal (linfadenopatía reducida y linfocitosis aumentada) y permanecen en tratamiento (n=2 en ciclo 11, y n=1 en ciclo 6); un paciente con enfermedad estable (<50% de reducción
20 en adenopatía y linfocitosis persistente) está actualmente en el ciclo 7.

^c Respuesta completa en el ciclo 14 y permanece en tratamiento.

^d Enfermedad estable actualmente en el ciclo 9.

^e Enfermedad estable actualmente en el ciclo 10.

La Figura 1 representa la farmacocinética en plasma observada para el Compuesto A. La media (concentración plasmática SD del Compuesto A en el ciclo 1, en los días 1 y 28 después de dosis orales de 600 mg del Compuesto A.) La Figura 1 indica que la exposición al fármaco en los pacientes con linfoma que estaban inscritos en el estudio fue similar a la observada previamente en pacientes con tumores sólidos después de dosis diarias de 600 mg. La media (CV%) de acumulación (AUC) en el día 28 fue de aproximadamente 11.2 veces (88.1 %), en ocho pacientes. Hubo variabilidad entre pacientes, y la media geométrica fue de 7.6 veces.

Los resultados demuestran que el compuesto A es bien tolerado en pacientes con linfoma y CLL y participa activamente en CLL y linfomas de grado bajo. El perfil farmacocinético observado es similar al observado en pacientes con tumores sólidos.

La invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con

referencia a diversas modalidades y técnicas específicas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse permaneciendo dentro del espíritu y alcance de la invención. Será obvio para un

5 experto en la técnica que cambios y modificaciones se pueden practicar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El

10 alcance de la invención no debe, por lo tanto, ser determinado con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tales reivindicaciones tienen

15 derecho. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan por referencia en su totalidad para todos los propósitos en la misma medida como si cada patente, solicitud de patente o publicación individual se denotara de manera individual.

RESUMEN

Se proporcionan métodos para el tratamiento de una neoplasia linfoproliferativa a un paciente en necesidad
5 de dicho tratamiento, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad efectiva del compuesto A como se describe aquí.