



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-34641

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHIBIDORES PI3K PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/497

71. SOLICITANTE

LABORATOIRES SERONO S.A.

DOMICILIO

VAUD, SUIZA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

CS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034641- -00000-0000

Fecha: 2008-04-07 15:54:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEEYH Cva: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 130**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **LABORATOIRES SERONO S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Suiza.Dirección: Centre Industriel,
1267 Coinsins,
Vaud,
SuizaDomicilio: Vaud,
Suiza**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Sthepen S. PALMER**
67 Main Street,
02367 Plympton,
Massachusetts,
Estados Unidos de América2. **Selvaraj NATARAJA**
28 Himoor Circle,
02368 Randolph,
Massachusetts,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/033679Fecha: 28 de agosto de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/030360 A3Fecha: 15 de marzo de 2007

6

Título (54)**INHIBIDORES PI3K PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS**

7

Clasificación Internacional (51) A61P 015/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
EP

(32) Fecha

7 de septiembre de 2005
11 de octubre de 2005

(31) Número de Solicitud

60/714,644
05109448.0

9

Comprobante de pago No.: 08-23,421**Fecha: 17 de marzo de 2008**

10

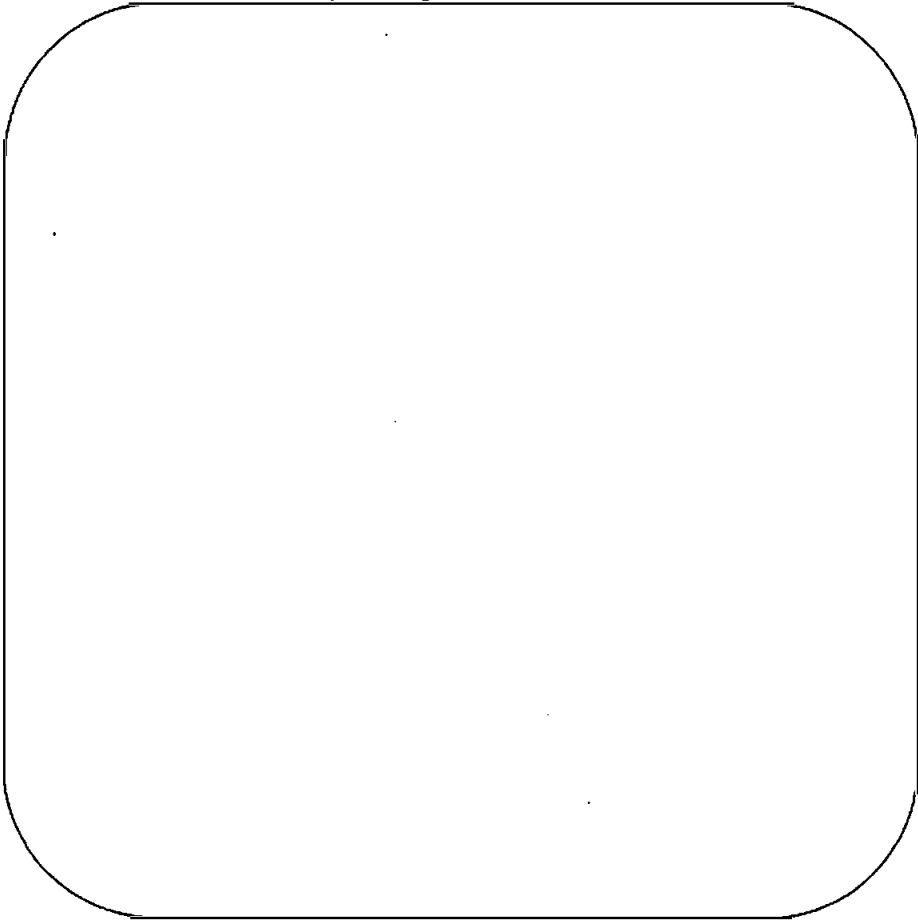
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/030360 A3

Descripción:

Páginas 39 en el idioma original

Páginas 54 en español

Reivindicaciones: Número (s) 28

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio de solicitante de la sociedad **APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.** a la sociedad **LABORATOIRES SERONO S.A.**

4. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio de dirección de la sociedad **LABORATOIRES SERONO S.A.**

5. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial. Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LABORATOIRES SERONO SA

domiciliado (s) en/of

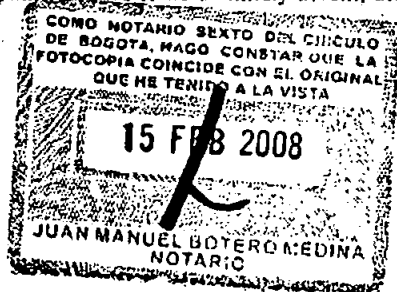
Centre Industriel,

1267 Coinsins,

Suiza

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following



6

representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Fase nacional de PT/GB01/02584

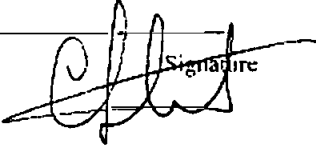
alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

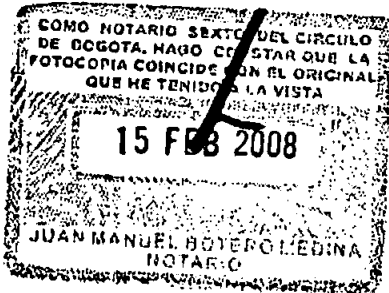
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

National phase of PT/GB01/02584

Dado y firmado hoy/Given and signed this 8 JAN 108
en/in Giampiero De Luca
por/by Authorized Representative

Firma

 Signature

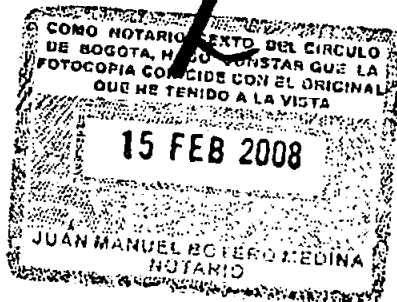


CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____ es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____ de la compañía _____ sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____ que la dirección de dicha compañía es _____ y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____
El _____

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)



NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

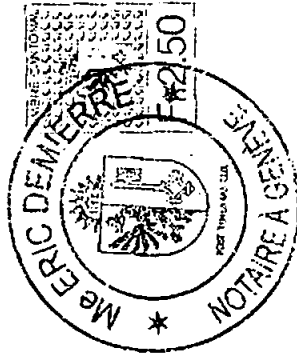
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Mr Giampiero De Luca is authentic, that the signatory currently acts in the position of authorised representative of the company LABORATOIRES SERONO SA a company currently existing and organized under the laws of Switzerland that the address is Centre Industriel, 1267 Coinsins, Switzerland and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Geneva, Switzerland,

On 23rd January, 2008.


Eric Demierre

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Suisse
- Le présent acte public
2. a été signé par Ne E. DEMIANC
3. agissant en qualité de NOTAIRE
4. est revêtu du sceau/timbre de ✓

Attesté

à Genève

6. le 23 JAN. 2008

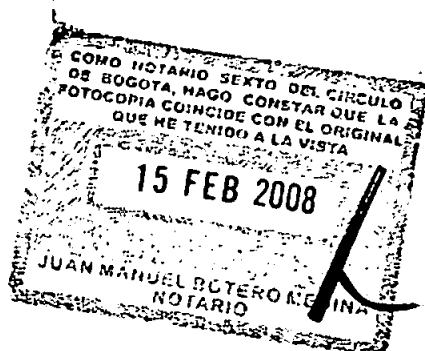
République et Canton de Genève

5. sous N° 6.27

Sceau / timbre



[Handwritten signature]



8

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 111/2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCIÓN No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION Y PODER OTORGADO POR **LABORATOIRES SERONO S.A** DOMICILIADOS EN CENTRE INDUSTRIEL, 1267 COINSINS, SUIZA, A LOS DOCTORES **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y DANIEL PEÑA**

DADO Y FIRMADO EL 8 DE ENERO DE 2008.

FIRMADO: **GIAMPIERO DE LUCA, REPRESENTANTE AUTORIZADO**

EL INFRASCRITO NOTARIO CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE SEÑOR **GIAMPIERO DE LUCA** ES AUTÉNTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE **REPRESENTANTE AUTORIZADO** DE LA COMPAÑÍA **LABORATOIRES SERONO SA**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTÁ ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE SUIZA, QUE LA DIRECCION DE LA DICHA COMPAÑÍA ES CENTRE INDUSTRIEL, 1267 COINSINS, SUIZA Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

TODOS LOS HECHOS ANTERIORES LE CONSTAN POR HABER EXAMINADO LOS DOCUMENTOS RESPECTIVOS Y DE TODO ELLO DA FE.

DADO Y FIRMADO EN GINEBRA, SUIZA, EL 23 DE ENERO DE 2008

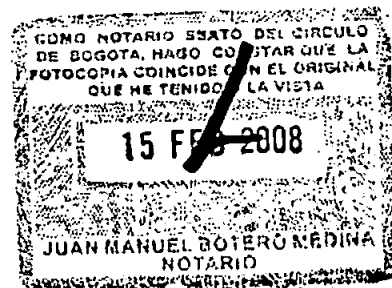
FIRMADO: **ERIC DEMIERRE, NOTARIO PUBLICO.**

HAY SELLO DEL NOTARIO.

Helena Uribe de Lemoine



1



APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE 1961)

1. PAÍS: SUIZA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO:

2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO E. DEMIERRE
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN: GINEBRA
6. EL: 23 DE ENERO DE 2008
7. POR: REPUBLICA Y CANTON DE GINEBRA
8. BAJO EL NO.: 5627
9. SELLO: CANTON DE GINEBRA, DEPARTAMENTO DE INSTITUCIONES.
10. FIRMADO: PATRICIK MULLER, COMISIONADO ADMINSTRATIVO

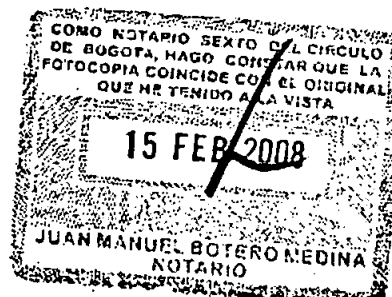
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 FEB 11 A 11:00
DEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

725384
Helena Uribe
SECRETARIA DE
RELACIONES EXTERIORES
DEL 1950



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/030360 A3

(51) International Patent Classification:

A61P 15/00 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/033679

(22) International Filing Date: 28 August 2006 (28.08.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/714,644 7 September 2005 (07.09.2005) US
05109448.0 11 October 2005 (11.10.2005) EP

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): AP-
PLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.
[NL/NL]; Pietermaai 15, Curacao (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PALMER, Stephen.
S. [US/US]; 67 Main Street, Plympton, Massachusetts
02367 (US). NATARAJA, Selvaraj [US/US]; 28 Himoor
Circle, Randolph, Massachusetts 02368 (US).

(74) Agents: DAVIS, Steven, G. et al.; Hamilton, Brook, Smith
& Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Con-
cord, Massachusetts 01742-9133 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(88) Date of publication of the International search report:
31 May 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: P13K INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

(57) Abstract: This invention relates to a method of treating and/or preventing endometriosis comprising administering a P13K inhibitor. The P13K inhibitor can also be administered combined with a hormonal suppressor. The invention further relates to the treatment of endometriosis-related infertility.

WO 2007/030360 A3

heterólogo (por ejemplo receptor de tirosina quinasa) a un receptor de transmembrana ligado a G-proteína integrado en la membrana del plasma. El PI3K convierte el fosfolípido de la membrana PIP (4,5)2 en PIP(3,4,5)3 que a su vez puede convertirse adicionalmente en otra forma 3' fosforilada de fosfoinositidos por la fosfoinositidos fosfatazas específicas de 5' así la actividad enzimática del PI3K da como resultado directa o indirectamente en la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinositido que función como segundos mensajeros en la transducción de señal intracelular.

10 Las isoformas conservadas de forma evolucionada P110 α y β son obicualmente expresadas, mientras que el δ y γ son más específicamente expresadas en el sistema celular hematopoyético, las células de músculo liso, los miositos y las células endoteliales (Vanhaesebroeck 1997). Su expresión también se podría regular de una manera inducible dependiendo del tipo celular, de tejido y 15 los estímulos así como también el contexto de la enfermedad.

A la fecha, se han identificado ocho PI3K de mamífero, divididos en tres clases principales (I, II, y III) sobre la base de homología de secuencia, estructura, compañeros de unión, modo de activación, y preferencia del substrato *in vitro*.

20 Dos compuestos, LY294002 y la wortmanina son los inhibidores de quinasa PI3 conocidos. Estos compuestos son inhibidores no selectivos PI3K.

PI3K Inhibitors for the Treatment of Endometriosis

Background of the Invention

Endometriosis is one of the most frequent diseases of women in their reproductive lifespan. It is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, consisting histologically of glands and stroma. The anatomical sites most often
5 affected are the ovaries, uterosacral ligaments, pelvic peritoneum, rectovaginal septum, cervix, vagina, the fallopian tubes and vulva.

Endometriosis is considered to be a benign disease, but endometriotic lesions occasionally become malignant. As in other kind of malignancies, the development of
10 endometriosis-derived neoplasms is due to concurrent events, involving alterations in growth factors and/or oncogenes regulation (Kyama et al. 2003). Further, endometriosis is considered as a major cause of infertility (Giudice et al. 2004).

The current treatment of endometriosis consists of hormonal therapy and/or surgery. Hormonal therapies include high dose of progestogens, oral contraceptives
15 (combinations of estrogen and progesterone), Danazol (an androgenic derivative of ethisterone) and more recently GnRH agonists. These hormonal therapies are effective on pelvic pain and may induce an objective regression of lesions, but have several caveats. Estrogen may stimulate and cause proliferation of endometriotic tissue since it may be unable to respond to progesterone (Dawood et al, 1993). Progestational agents
20 can provoke irregular bleeding along with depression, weight gain, and fluid retention. Danazol can improve symptoms in approximately 66-100% of the patients suffering from pain, but recurrence rates after up to 4 years are approximately 40% - 50%. Other drawbacks of Danazol therapy are weight gain and androgenic side effects. GnRH analogs are more potent and long acting than native GnRH, which act by removing the
25 estrogenic stimulus for the growth of all estrogen sensitive tissues. Side effects of GnRH analogs are mainly secondary to the profound hypoestrogenemia, like decreased bone density, and recurrence rate are up to 50% after 5 years (Waller et al., 1993).

13

Surgical intervention can be conservative, if fertility is desired, or can lead to the removal of the uterus, tubes and ovaries in case of severe disease. In any case, even limited surgical treatment leads to a significant decrease in fertility.

Although endometriosis stands as one of the most investigated disorders of gynecology, the current understanding of pathophysiology of the disease remains elusive. According to a favored theory, endometriotic lesions develop by eutopic endometrial cells leaving their primary site, possibly by retrograde menstruation, and implant at distant sites, followed by invasion of host tissue and proliferation. Furthermore, it appears that endometriosis is an invasive and metastasizing disease. Though endometriotic cells proliferate to a certain extent, they are not neoplastic as typically found in carcinomas. Apparently, endometriotic cells become senescent, apoptotic and necrotic. Inflammatory responses that are induced or accompanied by lesion formation finally lead to fibrosis and the formation of scars.

Survival of the ectopic implants is due to a reduced cell death (apoptosis) of these implants, and is presumed to be due to increased expression of survival cell signaling pathways. Proteins or specific small molecule compounds that induce target-specific cell-death of ectopic endometriotic cells without affecting eutopic endometrium or other normal cells could be used as a treatment for eliminating endometriosis. In this regard, the effect of PI3K inhibitors on their ability to induce cell death of endometriotic cells, an immortalized human epithelial endometriotic cell, was examined.

PI3Ks (Phosphoinositide 3-kinases) have a critical signalling role in cell proliferation, cell survival, vascularization, membrane trafficking, glucose transport, neurite outgrowth, membrane ruffling, superoxide production, actin reorganization and chemotaxis (Cantley (2000) and Vanhaesebroeck (2001)). PI3K consists of two subunits, a catalytic P110 subunit and a regulatory and localizing subunit, P85. The major catalytic function of the PI3K is in the P110 subunit that acts to phosphorylate inositol phospholipids (PIP2: phosphatidyl inositol 4,5 bis-phosphate) in the plasma membrane at the 3 position within the inositol sugar ring. The inositol phospholipids (phosphoinositides) intracellular signalling pathway begins with binding of a signalling

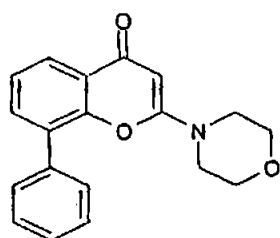
14

molecule (extracellular ligands, stimuli, receptor dimerization, transactivation by heterologous receptor (e.g. receptor tyrosine kinase) to a G-protein linked transmembrane receptor integrated into the plasma membrane. PI3K converts the membrane phospholipid PIP(4,5)2 into PIP(3,4,5)3 which in turn can be further converted into another 3' phosphorylated form of phosphoinositides by 5'-specific phosphoinositide phosphatases, thus PI3K enzymatic activity results either directly or indirectly in the generation of two 3'-phosphoinositide subtypes that function as second messengers in intra-cellular signal transduction.

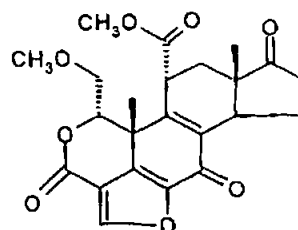
The evolutionary conserved isoforms P110 α and β are ubiquitously expressed, while δ and γ are more specifically expressed in the haematopoietic cell system, smooth muscle cells, myocytes and endothelial cells (Vanhaesebroeck 1997). Their expression might also be regulated in an inducible manner depending on the cellular-, tissue type and stimuli as well as disease context.

To date, eight mammalian PI3Ks have been identified, divided into three main classes (I, II, and III) on the basis of sequence homology, structure, binding partners, mode of activation, and substrate preference *in vitro*.

Two compounds, LY294002 and wortmannin are known PI3-kinase inhibitors. These compounds are non-selective PI3K inhibitors.



LY294002



Wortmannin

20 Azolidinone-vinyl benzene derivatives, which are described in WO 04/007491, and 2-imino-azolinone-vinyl fused-benzene derivatives, which are described in WO

05/011686 are said to be PI3 Kinase inhibitors, in particular of PI3 Kinase gamma. These compounds are said to be useful in the treatment and/or prophylaxis of autoimmune disorders and/or inflammatory diseases, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, bacterial or viral infections, kidney diseases, platelet
5 aggregation, cancer, graft rejection or lung injuries.

The invention described herein clearly shows the unexpected result that inhibiting PI3K, by means of a PI3K inhibitor, reduces endometriosis. The reduction of endometriotic lesions using PI3K inhibitors can also improve fertility rates, since the normalization of genital structure has a positive effect on the implantation rate.

10 Summary of the invention

The present invention relates to a method of treating and/or preventing endometriosis in an individual comprising administering a therapeutically effective amount of a PI3K inhibitor.

The invention further relates to a method of treating and/or preventing
15 endometriosis by combined treatment of hormonal suppressor (e.g. GnRH antagonists, GnRH agonists, aromatase inhibitors, progesterone receptor modulators, estrogen receptor modulators) along with a PI3K inhibitor.

The invention also relates to a method of treating endometriosis-related infertility in a female comprising the administration of a therapeutically effective amount of a
20 PI3K inhibitor, alone or in combination with other fertility drugs.

The invention finally relates to a pharmaceutical composition comprising a PI3K inhibitor, a hormonal suppressor and a pharmaceutically acceptable excipient.

Description of the invention

The following paragraphs provide definitions of the various chemical moieties
25 that make up the compounds according to the invention and are intended to apply

uniformly throughout the specification and claims unless an otherwise expressly set out definition provides a broader definition.

"Aryl" refers to an unsaturated aromatic carbocyclic group of from 6 to 14 carbon atoms having a single ring (e.g., phenyl) or multiple condensed rings (e.g., naphthyl).

5 Preferred aryl include phenyl, naphthyl, phenantrenyl and the like.

"C₁-C₆-alkyl aryl" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an aryl substituent, including benzyl, phenethyl and the like.

"Heteroaryl" refers to a monocyclic heteroaromatic, or a bicyclic or a tricyclic fused-ring heteroaromatic group. Particular examples of heteroaromatic groups include
10 optionally substituted pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, benzofuryl, [2,3-dihydro]benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, isobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl,
15 benzothiazolyl, benzoxa-zolyl, quinoliziny, quinazolinyl, pthalazinyl, quinoxaliny, cinnolinyl, naphthyridinyl, pyrido[3,4-b]pyridyl, pyrido[3,2-b]pyridyl, pyrido[4,3-b]pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, xanthenyl or benzoquinolyl.

"C₁-C₆-alkyl heteroaryl" refers to C₁-C₆-alkyl groups having a heteroaryl
20 substituent, including 2-furylmethyl, 2-thienylmethyl, 2-(1H-indol-3-yl)ethyl and the like.

"C₂-C₆-alkenyl" refers to alkenyl groups preferably having from 2 to 6 carbon atoms and having at least 1 or 2 sites of alkenyl unsaturation. Preferable alkenyl groups include ethenyl (-CH=CH₂), n-2-propenyl (allyl, -CH₂CH=CH₂) and the like.

25 "C₂-C₆-alkenyl aryl" refers to C₂-C₆-alkenyl groups having an aryl substituent, including 2-phenylvinyl and the like.

“C₂-C₆-alkenyl heteroaryl” refers to C₂-C₆-alkenyl groups having a heteroaryl substituent, including 2-(3-pyridinyl)vinyl and the like.

“C₂-C₆-alkynyl” refers to alkynyl groups preferably having from 2 to 6 carbon atoms and having at least 1-2 sites of alkynyl unsaturation, preferred alkynyl groups include ethynyl (-C≡CH), propargyl (-CH₂C≡CH), and the like.

“C₂-C₆-alkynyl aryl” refers to C₂-C₆-alkynyl groups having an aryl substituent, including phenylethynyl and the like.

“C₂-C₆-alkynyl heteroaryl” refers to C₂-C₆-alkynyl groups having a heteroaryl substituent, including 2-thienylethynyl and the like.

“C₃-C₈-cycloalkyl” refers to a saturated carbocyclic group of from 3 to 8 carbon atoms having a single ring (e.g., cyclohexyl) or multiple condensed rings (e.g., norbornyl). Preferred cycloalkyl include cyclopentyl, cyclohexyl, norbornyl and the like.

“Heterocycloalkyl” refers to a C₃-C₈-cycloalkyl group according to the definition above, in which up to 3 carbon atoms are replaced by heteroatoms chosen from the group consisting of O, S, NR, R being defined as hydrogen or methyl. Preferred heterocycloalkyl include pyrrolidine, piperidine, piperazine, 1-methylpiperazine, morpholine, and the like.

“C₁-C₆-alkyl cycloalkyl” refers to C₁-C₆-alkyl groups having a cycloalkyl substituent, including cyclohexylmethyl, cyclopentylpropyl, and the like.

“C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl” refers to C₁-C₆-alkyl groups having a heterocycloalkyl substituent, including 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl, 4-morpholinylmethyl, (1-methyl-4-piperidinyl)methyl and the like.

“Carboxy” refers to the group -C(O)OH.

“C₁-C₆-alkyl carboxy” refers to C₁-C₆-alkyl groups having an carboxy substituent, including 2-carboxyethyl and the like.

"Acyl" refers to the group $-C(O)R$ where R includes "C₁-C₆-alkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

"C₁-C₆-alkyl acyl" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an acyl substituent, including 2-acetylethyl and the like.

5 "Aryl acyl" refers to aryl groups having an acyl substituent, including 2-acetylphenyl and the like.

"Heteroaryl acyl" refers to heteroaryl groups having an acyl substituent, including 2-acetylpyridyl and the like.

10 "C₃-C₈-(hetero)cycloalkyl acyl" refers to 3 to 8 membered cycloalkyl or heterocycloalkyl groups having an acyl substituent.

"Acyloxy" refers to the group $-OC(O)R$ where R includes H, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", heterocycloalkyl, "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynyl heteroaryl",
15 "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"C₁-C₆-alkyl acyloxy" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an acyloxy substituent, including 2-(acetyloxy)ethyl and the like.

"Alkoxy" refers to the group $-O-R$ where R includes "C₁-C₆-alkyl" or "aryl" or "hetero-aryl" or "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl". Preferred alkoxy groups
20 include by way of example, methoxy, ethoxy, phenoxy and the like.

"C₁-C₆-alkyl alkoxy" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an alkoxy substituent, including 2-ethoxyethyl and the like.

"Alkoxycarbonyl" refers to the group $-C(O)OR$ where R includes H, "C₁-C₆-alkyl" or "aryl" or "heteroaryl" or "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl".

19
"C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an alkoxycarbonyl substituent, including 2-(benzyloxycarbonyl)ethyl and the like.

"Aminocarbonyl" refers to the group -C(O)NRR' where each R, R' includes independently hydrogen or C₁-C₆-alkyl or aryl or heteroaryl or "C₁-C₆-alkyl aryl" or
5 "C₁-C₆-alkyl hetero-aryl".

"C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an aminocarbonyl substituent, including 2-(dimethylaminocarbonyl)ethyl and the like.

"Acylamino" refers to the group -NRC(O)R' where each R, R' is independently hydrogen, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl",
10 "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl",
"C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"C₁-C₆-alkyl acylamino" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an acylamino substituent, including 2-(propionylamino)ethyl and the like.

15 "Ureido" refers to the group -NRC(O)NR'R" where each R, R', R" is independently hydrogen, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl",
20 "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl",
and where R' and R", together with the nitrogen atom to which they are attached, can optionally form a 3-8-membered heterocycloalkyl ring.

"C₁-C₆-alkyl ureido" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an ureido substituent, including 2-(N^o-methyleureido)ethyl and the like.

"Carbamate" refers to the group -NRC(O)OR' where each R, R' is independently
25 hydrogen, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl",
"heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl",

"C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"Amino" refers to the group -NRR' where each R,R' is independently hydrogen or "C₁-C₆-alkyl" or "aryl" or "heteroaryl" or "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", or "cycloalkyl", or "heterocycloalkyl", and where R and R', together with the nitrogen atom to which they are attached, can optionally form a 3-8-membered heterocycloalkyl ring.

"C₁-C₆-alkyl amino" refers to C₁-C₅-alkyl groups having an amino substituent, including 2-(1-pyrrolidiny)ethyl and the like.

10 "Ammonium" refers to a positively charged group -N⁺RR'R'', where each R,R',R'' is independently "C₁-C₆-alkyl" or "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", or "cycloalkyl", or "heterocycloalkyl", and where R and R', together with the nitrogen atom to which they are attached, can optionally form a 3-8-membered heterocycloalkyl ring.

15 "C₁-C₆-alkyl ammonium" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an ammonium substituent, including 2-(1-pyrrolidiny)ethyl and the like.

"Halogen" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo atoms.

"Sulfonyloxy" refers to a group -OSO₂-R wherein R is selected from H, "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituted with halogens, e.g., an -OSO₂-CF₃ group, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

25 "C₁-C₆-alkyl sulfonyloxy" refers to C₁-C₅-alkyl groups having a sulfonyloxy substituent, including 2-(methylsulfonyloxy)ethyl and the like.

"Sulfonyl" refers to group $-\text{SO}_2\text{-R}$ wherein R is selected from H, "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituted with halogens, *e.g.*, an $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$ group, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"C₁-C₆-alkyl sulfonyl" refers to C₁-C₅-alkyl groups having a sulfonyl substituent, including 2-(methylsulfonyl)ethyl and the like.

"Sulfinyl" refers to a group $-\text{S(O)-R}$ wherein R is selected from H, "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituted with halogens, *e.g.*, a $-\text{SO-CF}_3$ group, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"C₁-C₆-alkyl sulfinyl" refers to C₁-C₅-alkyl groups having a sulfinyl substituent, including 2-(methylsulfinyl)ethyl and the like.

"Sulfanyl" refers to groups $-\text{S-R}$ where R includes H, "C₁-C₆-alkyl", "C₁-C₆-alkyl" substituted with halogens, *e.g.*, a $-\text{SO-CF}_3$ group, "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl". Preferred sulfanyl groups include methylsulfanyl, ethylsulfanyl, and the like.

"C₁-C₆-alkyl sulfanyl" refers to C₁-C₅-alkyl groups having a sulfanyl substituent, including 2-(ethylsulfanyl)ethyl and the like.

"Sulfonylamino" refers to a group $-\text{NRSO}_2\text{-R'}$ where each R, R' includes independently hydrogen, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-

cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl", "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"C₁-C₆-alkyl sulfonylamino" refers to C₁-C₅-alkyl groups having a sulfonylamino
5 substituent, including 2-(ethylsulfonylamino)ethyl and the like.

"Aminosulfonyl" refers to a group -SO₂-NRR' where each R, R' includes independently hydrogen, "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "C₃-C₈-cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "aryl", "heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl aryl" or "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkenyl aryl", "C₂-C₆-alkenyl heteroaryl", "C₂-C₆-alkynyl aryl",
10 "C₂-C₆-alkynylheteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl".

"C₁-C₆-alkyl aminosulfonyl" refers to C₁-C₆-alkyl groups having an aminosulfonyl substituent, including 2-(cyclohexylaminosulfonyl)ethyl and the like.

"Substituted or unsubstituted": Unless otherwise constrained by the definition of the individual substituent, the above set out groups, like "alkyl", "alkenyl", "alkynyl",
15 "aryl" and "heteroaryl" etc. groups can optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of "C₁-C₆-alkyl", "C₂-C₆-alkenyl", "C₂-C₆-alkynyl", "cycloalkyl", "heterocycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl aryl", "C₁-C₆-alkyl heteroaryl", "C₁-C₆-alkyl cycloalkyl", "C₁-C₆-alkyl heterocycloalkyl", "amino", "ammonium", "acyl", "acyloxy", "acylamino", "aminocarbonyl", "alkoxycarbonyl",
20 "ureido", "aryl", "carbamate", "heteroaryl", "sulfinyl", "sulfonyl", "alkoxy", "sulfanyl", "halogen", "carboxy", trihalomethyl, cyano, hydroxy, mercapto, nitro, and the like. Alternatively said substitution could also comprise situations where neighbouring substituents have undergone ring closure, notably when vicinal functional substituents are involved, thus forming, e.g., lactams, lactons, cyclic anhydrides, but also acetals, thioacetals, aminals formed by ring closure for instance in an effort to obtain a
25 protective group.

"Pharmaceutically acceptable cationic salts or complexes" is intended to define such salts as the alkali metal salts, (e.g. sodium and potassium), alkaline earth metal

salts (e.g. calcium or magnesium), aluminium salts, ammonium salts and salts with organic amines such as with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, triethylamine, morpholine, N-Me-D-glucamine, N,N'-bis(phenylmethyl)-1,2-ethanediamine, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylmorpholine, 5 piperidine, benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, ethylene-diamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, thromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), procaine as well as amines of formula $-NR,R',R''$ wherein R, R', R'' is independently hydrogen, alkyl or benzyl. Especially preferred salts, are sodium and potassium salts.

10 "Pharmaceutically acceptable salts or complexes" refers to salts or complexes of the below-identified compounds of the present invention that retain the desired biological activity. Examples of such salts include, but are not restricted to acid addition salts formed with inorganic acids (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, and the like), and salts formed with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, fumaric acid, maleic acid, 15 ascorbic acid, benzoic acid, tannic acid, pantoic acid, alginic acid, polyglutamic acid, naphthalene sulfonic acid, naphthalene disulfonic acid, and poly-galacturonic acid. Said compounds can also be administered as pharmaceutically acceptable quaternary salts known by a person skilled in the art, which specifically include the quaternary ammonium salt of the formula $-NR,R',R''^+ Z^-$, wherein R, R', R'' is independently 20 hydrogen, alkyl, or benzyl, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkyl aryl, C₁-C₆-alkyl heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, and Z is a counterion, including chloride, bromide, iodide, -O-alkyl, toluenesulfonate, methylsulfonate, sulfonate, phosphate, or carboxylate (such as benzoate, succinate, acetate, glycolate, maleate, 25 malate, fumarate, citrate, tartrate, ascorbate, cinnamate, mandelate, and diphenylacetate).

"Pharmaceutically active derivative" refers to any compound that upon administration to the recipient, is capable of providing directly or indirectly, the activity disclosed herein.

24

The "tautomers" of the compounds according to Formula I are only those wherein R^2 and/or R^0 are hydrogen and which display the Formulae (Ia) and (Ib).

"Enantiomeric excess" (ee) refers to the products that are obtained by an asymmetric synthesis, i.e. a synthesis involving non-racemic starting materials and/or reagents or a synthesis comprising at least one enantioselective step, whereby a surplus of one enantiomer in the order of at least about 52% ee is yielded.

"Aromatase Inhibitors" refers to drugs that inhibit the enzyme aromatase and by that lowers the level of the estradiol. Preferred aromatase inhibitors include by way of example anastrozole, letrozole, vorozole and exemestane.

10 "Estrogen receptor modulators (SERM)" refers to drugs that block the actions of estrogen by occupying the estrogen receptors on cells. SERMS also include estrogen receptor beta antagonists and estrogen receptor beta agonists. Preferred SERMs include by way of example Tamoxifen, Raloxifen.

15 "GnRH antagonists" refers to synthetic GnRH analogues, which are drugs that competitively block the pituitary GnRH receptor, which is located on the plasma membrane of gonadotrophs, inducing a rapid, reversible suppression of gonadotrophin secretion. Preferred GnRH antagonists include by way of example Cetrorelix, Ganirelix.

20 "GnRH agonists" refers to decapeptide modifications of the natural hormone GnRH, which are drugs that desensitize GnRH receptors of the pituitary gland at continued exposure, which causes an initial stimulation of the pituitary-ovarian axis, followed by a reduction in circulating serum gonadotrophin concentration and inhibition of ovarian function. Preferred GnRH agonists include by way of example Buserelin acetate, Nafarelin, Leuprolide, Triptolerin, Goserelin.

25 "PI3K inhibitor" refers to a compound, a peptide or a protein that inhibits the activity of Phosphatoinositides 3-kinases (PI3K). When the PI3K enzyme is inhibited, PI3K is unable to exert its enzymatic, biological and/or pharmacological effects. In one embodiment, the activity of PI3K alpha is inhibited. In another embodiment, the activity

of PI3K beta is inhibited. In another embodiment, the activity of PI3K gamma is inhibited. In yet another embodiment, the activity of PI3K delta is inhibited. In a preferred embodiment the activity of PI3K gamma is inhibited. Such inhibitory activity can be determined by assays or animal models well-known in the art. In one
5 embodiment, the PI3K inhibitor is a compound selected from the group consisting of Formulae (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) and (VIII).

“Progesterone receptor modulators (SPRMs)”: The progesterone receptor, a member of the superfamily of nuclear receptors, is the receptor for progesterone that plays a pivotal role in female reproduction. Selective progesterone receptor modulators
10 are drugs that can have agonist, antagonist or partial (mixed) agonist/antagonist activities depending upon the site of action. A preferred SPRM includes by way of example asoprisnil.

A first aspect of the present invention is to provide a method of treating and/or preventing endometriosis in an individual comprising administering a therapeutically
15 effective amount of a PI3K inhibitor. In a preferred embodiment the individual is a human female.

In a second aspect, the invention relates to a method of treating and/or preventing endometriosis by sequential or combined treatment of hormonal suppressor (e.g. GnRH antagonists, GnRH agonists, aromatase inhibitors, progesterone receptor
20 modulators, estrogen receptor modulators) along with a PI3K inhibitor.

Second or subsequent administrations of therapeutically effective amounts can be performed at a dosage which is the same, less than or greater than the initial or previous dose administered to the individual. Second or subsequent administrations can be administered during or prior to relapse of the endometriosis or the related symptoms. The
25 terms “relapse” or “reoccurrence” are defined to encompass the appearance of one or more of symptoms of endometriosis.

In a third aspect, the invention relates to a method of treating endometriosis-related infertility in a female comprising the administration of a therapeutically effective amount of a PI3K inhibitor, alone or in combination with other fertility drugs

In one embodiment, the sequential or combined treatment regimen minimizes the disease by suppressing endocrine-dependent cells.

A forth aspect of the present invention consists in a pharmaceutical composition comprising a PI3K inhibitor, a hormonal suppressor (e.g. GnRH antagonists, GnRH agonists, aromatase inhibitors, progesterone receptor modulators, estrogen receptor modulators) and a pharmaceutically acceptable excipient.

A fifth aspect of the present invention consists in the use of a PI3K inhibitor in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of endometriosis.

The term "preventing", as used herein, should be understood as partially or totally preventing, inhibiting, alleviating, or reversing one or more symptoms or cause(s) of endometriosis.

A proposed model for progression of endometriotic disease predicts that lesions progress from benign inflammatory lesions responsive to endocrine intervention to partially or completely hormonally unresponsive lesions that involve upregulated survival pathways in addition to inflammatory pathways.

Therefore, in one embodiment, the PI3K inhibitor may interfere with survival pathways in endometriosis.

A sixth aspect of the invention relates to the use of a PI3K inhibitor together with a hormonal suppressor (e.g. GnRH antagonists, GnRH agonists, aromatase inhibitors, progesterone receptor modulators, estrogen receptor modulators) and a pharmaceutically acceptable carrier in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of endometriosis.

27

The use of a PI3K inhibitor together with a hormonal suppressor (e.g. GnRH antagonists, GnRH agonists, aromatase inhibitors, progesterone receptor modulators, estrogen receptor modulators) can be a sequential or a combined use of the PI3K inhibitor and the hormonal suppressor.

5 A seventh aspect of the invention, relates to the use of a PI3K inhibitor, alone or in combination with other drugs, in the manufacture of a medicament for the treatment of endometriosis-related infertility.

An eighth aspect of the invention, relates to the use of a PI3K inhibitor for the treatment of endometriosis.

10 In particular, when endometriosis-related infertility is intended to be treated or cured, drugs for the treatment of infertility e.g. biologically active human chorionic gonadotrophin (hCG), luteinizing hormone (LH) or follicle stimulating hormone (FSH), either in a natural highly purified or in a recombinant form, can be administered. Such molecules and methods of their production have been described in the European Patent
15 Applications EP 160,699, EP 211,894 and EP 322,438.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular and intranasal. The compositions for oral administration can take the form of bulk liquid solutions or suspensions, or bulk powders. More commonly, however, the
20 compositions are presented in unit dosage forms to facilitate accurate dosing. The term "unit dosage forms" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient. Typical unit dosage forms include prefilled,
25 premeasured ampoules or syringes of the liquid compositions or pills, tablets, capsules or the like in the case of solid compositions. In such compositions, the PI3K inhibitor is usually a minor component (from about 0.1 to about 50% by weight or preferably from about 1 to about 40% by weight) with the remainder being various vehicles or carriers and processing aids helpful for forming the desired dosing form.

Liquid forms suitable for oral administration may include a suitable aqueous or nonaqueous vehicle with buffers, suspending and dispensing agents, colorants, flavors and the like.

Solid forms may include, for example, any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatine; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as pepper-mint, methyl salicylate, or orange flavoring.

Injectable compositions are typically based upon injectable sterile saline or phosphate-buffered saline or other injectable carriers known in the art. As above-mentioned, the PI3K inhibitor in such compositions is typically a minor component, frequently ranging between 0.05 to 10% by weight with the remainder being the injectable carrier and the like.

The above-described components for orally administered or injectable compositions are merely representative. Further materials as well as processing techniques and the like are set out in Part 5 of *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, which is incorporated herein by reference.

The compounds of this invention can also be administered in sustained release forms or from sustained release drug delivery systems. A description of representative sustained release materials can also be found in the incorporated materials in *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

The definition of "pharmaceutically acceptable" is meant to encompass any carrier, which does not interfere with effectiveness of the biological activity of the active ingredient and that is not toxic to the host to which it is administered. For example, for parenteral administration, PI3K inhibitor may be formulated in a unit dosage form for

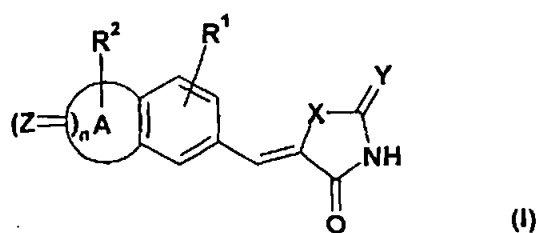
injection in vehicles such as saline, dextrose solution, serum albumin and Ringer's solution.

For parenteral (e.g. intravenous, subcutaneous, intramuscular) administration, PI3K inhibitors can be formulated as a solution, suspension, emulsion or lyophilized powder in association with a pharmaceutically acceptable parenteral vehicle (e.g. water, saline, dextrose solution) and additives that maintain isotonicity (e.g. mannitol) or chemical stability (e.g. preservatives and buffers). The formulation is sterilized by commonly used techniques.

The therapeutically effective amounts of a PI3K inhibitor will be a function of many variables, including the type of inhibitor, the affinity of the inhibitor for PI3K, any residual cytotoxic activity exhibited by the PI3K inhibitor, the route of administration or the clinical condition of the patient.

A "therapeutically effective amount" is such that when administered, the PI3K inhibitor results in inhibition of the biological activity of PI3K. The dosage administered, as single or multiple doses, to an individual will vary depending upon a variety of factor, including PI3K inhibitor pharmacokinetic properties, the route of administration, patient conditions and characteristics (sex, age, body weight, health, size), extent of symptoms, concurrent treatments, frequency of treatment and the effect desired. Adjustment and manipulation of established dosage ranges are well within the ability of those skilled, as well as *in vitro* and *in vivo* methods of determining the inhibition of PI3K in an individual.

The PI3K inhibitors may be of Formula (I)



Said compounds are disclosed in WO 04/007491 (Applied Research Systems ARS Holding NV) that are described in particular for the treatment of autoimmune disorders and/or inflammatory diseases, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, bacterial or viral infections, kidney diseases, platelet aggregation, cancer, 5 transplantation complications, graft rejection or lung injuries.

In the compounds according to Formula (I) as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof.

The substituents within Formula (I) are defined as follows:

10 A is an unsubstituted or substituted 5-8 membered heterocyclic group or an unsubstituted or substituted carbocyclic group.

Said carbocyclic group may be fused with an unsubstituted or substituted aryl, an unsubstituted or substituted heteroaryl, an unsubstituted or substituted cycloalkyl or an unsubstituted or substituted heterocycloalkyl.

15 Such heterocyclic or carbocyclic groups comprise aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl, including phenyl, phenantrenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, norbornyl, pyrrolidine, piperidine, piperazine, 1-methylpiperazine, morpholine, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, benzofuryl, [2,3-dihydro]benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, isobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinoliziny, quinazolinyl, pthalazinyl, quinoxaliny, cinnoliny, naphthyridiny, pyrido[3,4-b]pyridyl, pyrido[3,2-b]pyridyl, pyrido[4,3-b]pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, 20 tetrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolyl, puriny, pteridiny, carbazolyl, xanthenyl or benzoquinolyl.

31

Further exemplary heterocyclic or carbocyclic groups A include unsubstituted or substituted dioxol, unsubstituted or substituted dioxin, unsubstituted or substituted dihydrofuran, unsubstituted or substituted (dihydro) furanyl, unsubstituted or substituted (dihydro)oxaziny, unsubstituted or substituted oxazinoyl, unsubstituted or substituted pyridinyl, unsubstituted or substituted isooxazolyl, unsubstituted or substituted oxazolyl, unsubstituted or substituted (dihydro)naphthalenyl, unsubstituted or substituted pyrimidinyl, unsubstituted or substituted triazolyl, unsubstituted or substituted imidazolyl, unsubstituted or substituted pyrazinyl, unsubstituted or substituted thiazolyl, unsubstituted or substituted thiadiazolyl, unsubstituted or substituted oxadiazolyl.

10 X is S, O or NH, preferably S.

Y¹ and Y² are independently from each other selected from the group consisting of S, O or -NH, preferably O.

Z is either S or O, preferably O.

R¹ is selected from the group consisting of H, CN, carboxy, acyl, C₁-C₆-alkoxy, halogen, hydroxy, acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carboxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy, alkoxycarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, acylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acylamino, ureido, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl ureido, amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl amino, ammonium, sulfonyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyloxy, sulfonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyl, sulfinyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfinyl, sulfanyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfanyl, sulfonylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonylamino and carbamate. In a specific embodiment R¹ is H.

R² is selected from the group consisting of H, halogen, acyl, amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-

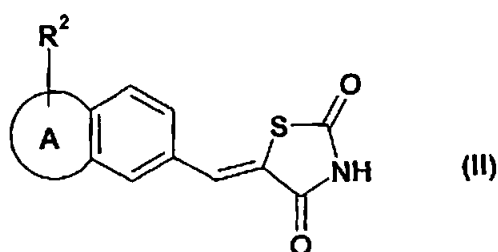
alkyl carboxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl ureido, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carbamate, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfanyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfinyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonylaminoaryl, an unsubstituted or substituted aryl, an unsubstituted or substituted C₃-C₈-cycloalkyl or heterocycloalkyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl-aryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl aryl, carboxy, cyano, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, nitro, acylamino, ureido, sulfonylamino, sulfanyl and sulfonyl.

n is an integer selected from 0, 1 or 2, preferably n is 0 or 1. Even more preferred is n = 0.

According to a specific embodiment of the invention, R¹ and R² are both H.

In a further specific embodiment according to the invention, X is S, Y¹ and Y² are both O, R¹ and R² are as above defined and n is 0.

In one embodiment the PI3K inhibitor is a thiazolidindione-vinyl fused-benzene derivatives of Formula (II):

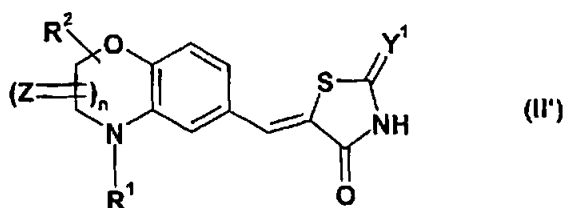


33

A is selected from the group consisting of unsubstituted or substituted dioxol, unsubstituted or substituted dioxin, unsubstituted or substituted dihydrofuran, unsubstituted or substituted (dihydro) furanyl, unsubstituted or substituted (dihydro)oxazinyl, unsubstituted or substituted oxazinoyl, unsubstituted or substituted pyridinyl, unsubstituted or substituted isooxazolyl, unsubstituted or substituted oxazolyl, unsubstituted or substituted (dihydro)naphthalenyl, unsubstituted or substituted pyrimidinyl, unsubstituted or substituted triazolyl, unsubstituted or substituted imidazolyl, unsubstituted or substituted pyrazinyl, unsubstituted or substituted thiazolyl, unsubstituted or substituted thiadiazolyl, unsubstituted or substituted oxadiazolyl.

10 R^2 is selected from the group consisting of H, halogen, acyl, amino, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl, unsubstituted or substituted C_2 - C_6 -alkenyl, unsubstituted or substituted C_2 - C_6 -alkynyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl carboxy, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl acyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl alkoxycarbonyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl aminocarbonyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl acyloxy, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl acylamino, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl ureido, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl carbamate, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl amino, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl alkoxy, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl sulfanyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl sulfinyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl sulfonyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl sulfonylaminoaryl, an unsubstituted or substituted aryl, unsubstituted or substituted C_3 - C_8 -cycloalkyl or heterocycloalkyl, unsubstituted or substituted C_1 - C_6 -alkyl aryl, unsubstituted or substituted C_2 - C_6 -alkenyl-aryl, unsubstituted or substituted C_2 - C_6 -alkynyl aryl, carboxy, cyano, hydroxy, C_1 - C_6 -alkoxy, nitro, acylamino, ureido, sulfonylamino, sulfanyl and sulfonyl.

25 In another embodiment, the PI3K inhibitor is a thiazolidinone-vinyl fused-benzene derivatives of Formula (II'). Compounds of Formulae (II) - (VI) as well as their synthesis are described in WO 04/007491 (Applied Research Systems ARS Holding N.V.):

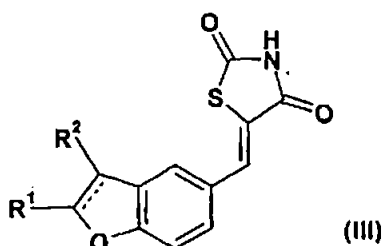


as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein Y¹, Z, R¹, R² are as above defined
5 and n is 0 or 1.

In a specific embodiment R¹ is an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aryl, an unsubstituted or substituted aryl, an unsubstituted or substituted C₃-C₈-cycloalkyl or -heterocycloalkyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl-aryl, an
10 unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl aryl.

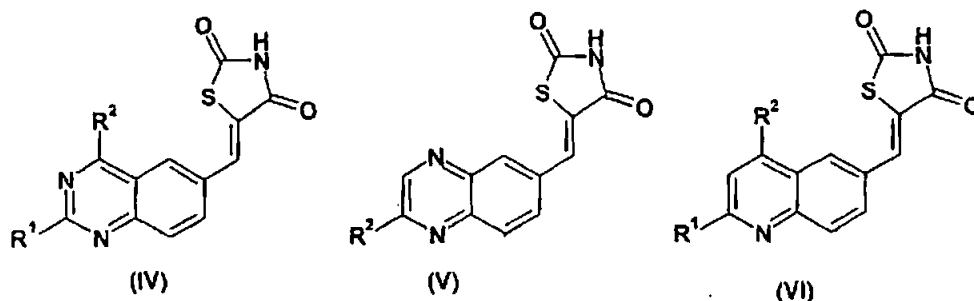
In another preferred embodiment, Y¹ is O.

In another embodiment, the PI3K inhibitor is a thiazolidinone-vinyl fused-benzene derivative of Formula (III):



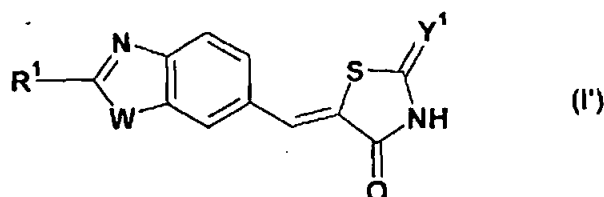
15 as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein R¹ and R² are as above defined (the dotted line represents the optional presence of a double bond).

In another embodiment, the PI3K inhibitor is a compound of Formulae (IV), (V) and (VI):



R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, acyl and alkoxy carbonyl, while R^2 is as above defined. In a specific embodiment R^2 is an amino moiety.

In another embodiment, the PI3K inhibitor is a compound of Formulae (I'), whereby R^1 , Y^1 are as above defined and W is selected from O, S or $-NR^3$ wherein R^3 is H or an unsubstituted or substituted C_1 - C_6 alkyl group. In a preferred embodiment, R^1 is an unsubstituted or substituted C_1 - C_4 alkyl group or an unsubstituted or substituted C_1 - C_5 alkenyl group, carboxy, cyano, C_1 - C_4 -alkoxy, nitro, acylamino, ureido.



Compounds of the present invention include in particular those of the group consisting of:

- 5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethylene)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one
- 5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylmethylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

- 5-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-[(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- (5Z)-5-(1,3-dihydro-2-benzofuran-5-ylmethylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5 5-(1-benzofuran-5-ylmethylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-[(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethylene)-2-imino-1,3-thiazolidin-4-one
- 5-Quinolin-6-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione
- 10 5-Quinolin-6-ylmethylene-2-thioxo-thiazolidin-4-one
- 2-Imino-5-quinolin-6-ylmethylene-thiazolidin-4-one
- 5-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(4-Phenyl-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(4-Dimethylamino-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 15 5-[(4-aminoquinazolin-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-[(4-piperidin-1-ylquinazolin-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-[(4-morpholin-4-ylquinazolin-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-{[4-(benzylamino)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-{[4-(diethylamino)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 20 5-({4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]quinazolin-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({4-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]quinazolin-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- ethyl 1-{6-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]quinazolin-4-yl}piperidine-3-carboxylate
- 25 ethyl 1-{6-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]quinazolin-4-yl}piperidine-4-carboxylate

- tert-butyl 1-{6-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]quinazolin-4-yl}-L-prolinate
- 5- {[4-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]quinazolin-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[4-(4-benzylpiperidin-1-yl)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[4-(4-(2-phenylethyl)piperidin-1-yl)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[4-(4-methylpiperidin-1-yl)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)quinazolin-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 1-[6-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-quinazolin-4-yl]-piperidine-4-carboxylic acid
- 1-[6-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-quinazolin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid
- 1-[6-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-quinazolin-4-yl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid
- 5-(4-Methylamino-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(4-Methoxy-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 2-Imino-5-(4-methylamino-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidin-4-one
- 2-Imino-5-(4-piperidine-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidin-4-one
- 2-Imino-5-(4-dimethylamino-quinazolin-6-ylmethylene)-thiazolidin-4-one
- 5-(2-Methyl-2H-benzotriazol-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(3-Methyl-3H-benzotriazol-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(3-Ethyl-3H-benzimidazol-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[1-(4-phenylbutyl)-1H-benzimidazol-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5- {[1-prop-2-yn-1-yl-1H-benzimidazol-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione

- 5-[(1-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-1H-benzimidazol-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({1-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5 methyl 4-{6-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}cyclohexanecarboxylate
- 5-({1-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 10 5-({1-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({1-[2-(4-phenoxyphenyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 15 5-({1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 4-{6-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}cyclohexanecarboxylic acid
- 5-[(1-isobutyl-1H-benzimidazol-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 20 5-({1-[2-(1,3-benzodioxol-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({1-[2-(2-phenoxyphenyl)ethyl]-1H-benzimidazol-6-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 25 5-{[1-(3,3-diphenylpropyl)-1H-benzimidazol-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-{[1-(2-methoxybenzyl)-1H-benzimidazol-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-{[1-(3-furylmethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]methylene}-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-[(1-propyl-1H-benzimidazol-6-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-Quinoxalin-6-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione
- 30 5-Quinoxalin-6-ylmethylene-2-thioxo-thiazolidin-4-one

- 2-Imino-5-quinoxalin-6-ylmethylene-thiazolidin-4-one
- 5-Benzothiazol-6-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(3-Methyl-benzofuran-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(2-Bromo-3-methyl-benzofuran-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5 5-(3-bromo-benzofuran-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 3-[5-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-benzofuran-3-yl]-acrylic acid ethyl ester
- 3-[5-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-benzofuran-3-yl]-acrylic acid
- 5-[3-(3-Oxo-3-piperidin-1-yl-propenyl)-benzofuran-5-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
- 10 Methyl 1-((3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}prop-2-enoyl)prolinate
- Methyl 1-((3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}prop-2-enoyl)-D-prolinate
- 15 (5-({3-[(3-oxo-3-pyrrolidin-1-ylprop-1-en-1-yl)-1-benzofuran-5-yl]methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({3-[3-morpholin-4-yl-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1-benzofuran-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- Methyl 1-(3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}prop-2-enoyl)-L-prolinate
- 20 N-cyclohexyl-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}-N-methylacrylamide
- 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)acrylamide
- 25 N-cyclobutyl-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}acrylamide
- 5-({3-[3-azetidin-1-yl-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1-benzofuran-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 5-({3-[3-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1-benzofuran-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione

- 5-({3-[3-azepan-1-yl-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1-benzofuran-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}-N-piperidin-1-ylacrylamide
- 5 3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}-N-(pyridin-3-ylmethyl)acrylamide
- N-cyclohexyl-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}acrylamide
- 10 5-({3-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1-benzofuran-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- N-cycloheptyl-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}acrylamide
- 5-({3-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1-benzofuran-5-yl}methylene)-1,3-thiazolidine-2,4-dione
- 15 N-cyclopentyl-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]-1-benzofuran-3-yl}acrylamide
- 3-[5-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-benzofuran-3-yl]-propionic acid ethyl ester
- 3-[5-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-benzofuran-3-yl]-propionic acid
- 20 5-[3-(3-Oxo-3-piperidin-1-yl-propyl)-benzofuran-5-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione
- 6-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid tert-butyl ester
- 5-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 25 5-(4-Benzoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 5-(4-Acetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione
- 6-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-benzo[1,4]oxazine-4-carboxylic acid tert-butyl ester
- [6-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]-oxazin-4-yl]-acetic acid methyl ester
- 30

N-Benzyl-2-[6-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-acetamide

5-(4-Butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

5 5-(4-Benzyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

5-(2-Chloro-benzofuran-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

5-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

5-(3-Phenylethynyl-benzofuran-5-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

10 5-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione

5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione

5-(2-Methyl-benzofuran-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

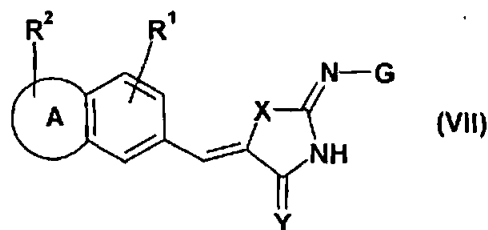
5-(2-Carboxymethyl-benzofuran-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

5-(3-Bromo-2-fluoro-2,3-dihydro-benzofuran-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione

15 5-(2-Fluoro-benzofuran-6-ylmethylene)-thiazolidine-2,4-dione.

The synthesis of compounds of Formula (I)-(VI) is described in detail in WO 04/007491.

In another embodiment the PI3K inhibitor is a compound of Formula (VII):



20 A and X are defined as above. In a preferred embodiment, A is a heterocyclic moiety.

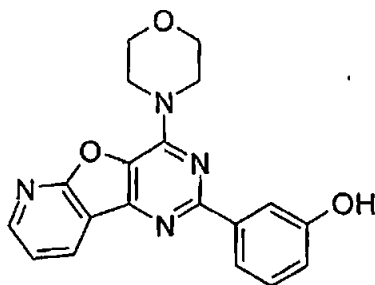
X is either S, O or -NR³, preferably S. R³ is either H or and optionally substituted C₁-C₆-alkyl.

- 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonic acid (5-benzo[1,3]dioxol-5-yl methylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-amide;
- 3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidenesulfamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester;
- 5 6-Chloro-pyridine-3-sulfonic acid (5-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-amide;
- Quinoline-8-sulfonic acid (5-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-amide;
- 10 N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-benzene sulfonamide;
- N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-methane sulfonamide;
- 15 N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-benzenesulfonamide;
- N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene)-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene]-methanesulfonamide;
- Biphenyl-2-sulfonic acid (5-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-amide
- Pyridine-3-sulfonic acid (5-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-amide;
- 25 3-(4-Oxo-5-quinolin-6-ylmethylene-thiazolidin-2-ylidenesulfamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester;
- 2-Chloro-N-(4-oxo-5-quinolin-6-ylmethylene-thiazolidin-2-ylidene)-benzene sulfonamide;
- 30 3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidenesulfamoyl)-thiophene-2-carboxylic acid;
- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene-cyanamide;
- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione 2-(O-methyl-oxime);

- 4-Oxo-5-quinoxalin-6-ylmethylene-thiazolidin-2-ylidene-cyanamide;
5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-2-benzylimino-thiazolidin-4-one;
2-Benzylimino-5-quinolin-6-ylmethylene-thiazolidin-4-one;
2-Propylimino-5-quinolin-6-ylmethylene-thiazolidin-4-one;
5 5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-2-propylimino-thiazolidin-4-one;
5-(4-Dimethylamino-quinazolin-6-ylmethylene)-2-methylamino-thiazol-4-one.

The synthesis of compounds of Formula (VII) is described in detail in WO 05/011686 (Applied Research Systems, ARS Holding N.V.).

- In another embodiment the PI3K inhibitor may be a compound as shown in
10 Formula (VIII) (WO 04/17950, Piramed):



(VIII)

The present invention will now be illustrated by the example, which is not intended to be limiting in any way.

Examples

15 Example 1: Models for endometriosis

The effect of PI3K inhibitors was evaluated in both in vitro and in vivo models of endometriosis. The efficacy of the drug treatment in inhibiting endometriosis was tested in two in vivo models, i) nude mouse model and ii) the rat model.

cyano, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, nitro, acylamino, ureido, sulfonylamino, sulfanyl and sulfonyl. Preferably R² is H. In a specific embodiment, R¹ and R² are both H.

G is selected from the group consisting of a substituted or unsubstituted C₁-C₆-alkyl, substituted or unsubstituted C₂-C₆-alkenyl, substituted or unsubstituted C₂-C₆-alkynyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aryl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl-aryl or -heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl aryl or -heteroaryl, substituted or unsubstituted C₁-C₆-alkoxy, cyano, substituted or unsubstituted C₁-C₆-acyl and a sulfonyl moiety.

10 In a preferred embodiment, G is selected from the group consisting of a substituted or unsubstituted C₁-C₆-alkoxy, cyano and a substituted or unsubstituted sulfonyl moiety.

In another preferred embodiment, G is selected from the group consisting of a substituted or unsubstituted C₁-C₆-alkyl, including propyl and methyl; C₂-C₆-alkenyl; 15 C₂-C₆-alkynyl and C₁-C₆-alkyl aryl, including phenyl methyl.

In another preferred embodiment, G is selected from the group consisting of an optionally substituted sulfonyl moiety, including phenyl sulfonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, 6-chloropyridine-3-sulfonyl, thiophene-2-carboxylic acid methyl ester-3-sulfonyl, 5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4 sulfonyl, 20 3-chlorophenyl sulfonyl, 2-chlorophenyl sulfonyl, quinoline-8-sulfonyl, biphenyl-2-sulfonyl, pyridine-3-sulfonyl, a cyano group and an substituted or unsubstituted C₁-C₆-alkoxy.

In one embodiment G is a sulfonyl moiety of the formula -SO₂-R⁴, whereby R⁴ is selected from the group consisting of H, unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl, 25 unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl, unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl, unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carboxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl

acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl ureido, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carbamate, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfanyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfinyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonylaminoaryl, aryl, heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₃-C₈-cycloalkyl or heterocycloalkyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aryl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl -aryl or -heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl aryl or -heteroaryl, carboxy, hydroxyl, C₁-C₆-alkoxy, acylamino and sulfonylamino.

In one embodiment R⁴ is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted aryl, an unsubstituted or substituted heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₁-C₃ alkyl.

In a specific embodiment, X is S; Y is O; R¹ and R² are H; and A is selected from the group consisting of a dioxolenyl, a pyridinyl or a pyrazinyl moiety, preferably a dioxolenyl and a pyridinyl moiety.

The compounds of Formula (VII) may be obtained as E/Z isomer mixture or as essentially pure E-isomers or Z isomers. The E/Z isomerism preferably refers to the vinyl moiety linking the phenyl with the azolidinone moiety. In a specific embodiment, the compounds of Formula (I) are Z-isomers.

In one embodiment, the PI3K inhibitor is selected from the group consisting of:

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-2-chloro-benzenesulfonamide;

Ethanesulfonic acid (5-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylene-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-amide;

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylen-4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-3-chloro-benzenesulfonamide;

Y is either S or O, preferably O.

R¹ is selected from the group consisting of H, CN, carboxy, acyl, optionally substituted C₁-C₆-alkoxy, halogen, hydroxy, acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carboxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy, alkoxy carbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, acylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acylamino, ureido, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl ureido, amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl amino, ammonium, sulfonyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyloxy, sulfonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyl, sulfinyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfinyl, sulfanyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfanyl, sulfonylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonylamino and carbamate. Preferably R¹ is H.

R² is selected from the group consisting of H, halogen, acyl, amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carboxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy carbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acyloxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl acylamino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl ureido, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl carbamate, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl amino, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl alkoxy, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfanyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfinyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl sulfonylaminoaryl, an unsubstituted or substituted aryl, an unsubstituted or substituted heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₃-C₈-cycloalkyl or heterocycloalkyl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl aryl, an unsubstituted or substituted C₁-C₆-alkyl heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkenyl-aryl or -heteroaryl, an unsubstituted or substituted C₂-C₆-alkynyl aryl or -heteroaryl, carboxy,

42

Example 1.1: Induction of cell-death in endometriotic cells

It is well established that the glandular and stromal tissues from the eutopic endometrium implant in ectopic sites leading to endometriosis. Survival of the ectopic implants is due to a reduced cell death (apoptosis) of these implants, and is presumed to be due to increased expression of survival cell signaling pathways. Proteins or specific small molecule compounds that induce target-specific cell-death of ectopic endometriotic cells without affecting eutopic endometrium or other normal cells could be used as a treatment for eliminating endometriosis. In this regard, we examined the effect of PI3K inhibitor-1 (5-Quinoxalin-6-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione) on its ability to induce cell death of endometriotic cells (12Z cells), an immortalized human epithelial endometriotic cell (Zeitvogel et al. 2001). These cells grow in culture and secrete cytokines in response to TNF α that have been reported to be elevated in the peritoneal fluid of endometriotic patients. The 12Z cells were treated with PI3K inhibitor-1 for 24h and cell death was measured by crystal violet staining. Since the peritoneal fluids contain elevated concentrations of TNF α , the inhibitor was also tested in the presence of this cytokine. Dead cells get detached from the tissue culture plate and washed away during staining with crystal violet. The intensity of the color will determine the extent of live cells present in the plate. PI3K inhibitor-1 was tested in these cells and was found to reduce the amount of live cells in culture, either alone or in the presence of TNF α . EC50 of the inhibitor is provided in Table 1. The extent of cell death induced by the inhibitor was greater in the presence of TNF α . TNF α alone had no effect of cell viability (data not shown).

Table 1: Concentration of PI3K inhibitor-1 required to induce 50% cell death (EC50 in μ M) of human endometriotic cells. Cells were incubated with varying concentrations of inhibitor-1 alone or in the presence of 15 ng/ml of TNF α for 24h and cell viability was measured using crystal violet staining.

	Alone [μ M]	+ TNF α [μ M]
Inhibitor-1	>10	6.40

28

Example 1.2: Nude Mouse Model

Human endometrial tissue was injected in ovariectomized nude mice, to establish the disease (Bruner-Tran et al. 2002). In brief, endometrial biopsies obtained from normal volunteers or from endometriotic patients were cut into small pieces and cultured in the presence of estradiol for 24h. Treated tissues, were injected either subcutaneously or intraperitoneally into ovariectomized nude mice with estradiol implant. Within 2-4 days of injection, ectopic endometriotic lesions develop in animals. Treatment with either progesterone or PI3K inhibitor-1 was started 10 days following the injection of tissue. The compound was administered at a dose of 10mg/kg and 30mg/kg/animal for 28 days. Earlier work using this model has established that progesterone treatment prevents disease progression, hence this was used as control. Following the completion of treatment, animals were sacrificed, lesions developed from the transplanted tissue found in both subcutaneous and intraperitoneal sites, were measured (both size and number).

Table 2 below, illustrates the results of studies carried out in nude mice. The PI3K inhibitor at a dose of 10mg/kg and 30mg/kg was effective in regressing the established disease by 53% and 80% respectively compared to progesterone treatment. The mean lesion size was also reduced by 10% and 30% respectively by the treatment. These results are significant, since the model measures the growth/regression of human endometrial tissue and thus has a direct relevance for treating the human disease. PI3K inhibitor treatment had no effect on the uterine weight and size of the animals.

Table 2: Effects of PI3K inhibitor-1 on the regression of endometriotic lesions in the xenograft nude mouse model.

Treatment	Lesion (% Progesterone) Compared to progesterone treated group	Lesion size
PI3K inhibitor-1 10 mg/kg x 28 days	53% Decrease	10 % Decrease
PI3K inhibitor-1 30 mg/kg x 28 days	80 % Decrease	30% Decrease

49

--	--	--

Example 1.3: Rat Model

Endometriosis was induced in rats as described earlier (D'Antonio et al 2000). In brief, autologous uterine horn fragment was transplanted onto the inner surface of the abdominal wall in rat. Three weeks following transplantation, the size and the viability of the engrafted tissue was measured. One week after the confirmation of the tissue attachment, treatments were started. The control group received the vehicle, the PI3K inhibitor-1 was administered orally (po) at a single dose of 30 mg/kg per day. Treatment with the inhibitor was conducted for nine days, animals were anaesthetized 2hr following the last treatment and blood samples were collected. Surface area of the endometriosis-like foci was measured. The endometriotic-like foci was removed for histology.

Inhibitor-1 significantly induced regression (64%) of established endometriotic lesions. Treatment with antide (for comparison) caused 94% regression (data not shown). These results from in vitro and in vivo models suggest an important activity of the molecule directly on the endometriotic tissue. Another important distinction of the rat model is that intact myometrial and endometrial tissues are surgically resected into experimental animals.

Taken together results from in vitro studies and these two in vivo model systems show that kinase inhibitors, which target PI3K pathway are effective agents for treatment of endometriosis.

Reference List

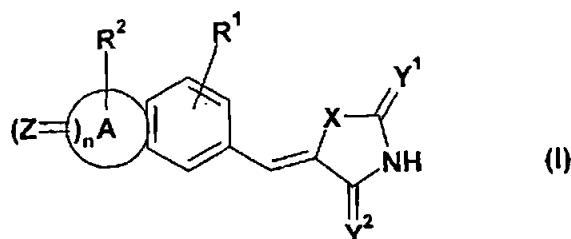
- Bruner-Tran et al. (2002) Ann NY Acad Sci., 955:328-339
- Cantley, 2000, Science , 296, 1655-1657
- D'Antonio et al. (2000) J. Reprod Immunol. 48:81-98

50

- Dawood, M.Y et al. (1993) *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 40 (Suppl.), 29-42
- Gindice et al. (2004) *Lancet* 364, 1789-99
- Kyama et al. (2003) *Reprod Biol Endocrinol.* 1, 123
- Vanhaesebroeck et al., 2001, *Annu. Rev. Biochem.*, 70, 535-602
- 5 Waller et al. (1993) *Fertil. Steril.* 59, 511-515
- Zeitvogel et al. (2001) *Am. J. Pathol.* 159 1839-52
- EP 160,699
- EP 211,894
- EP 322,438
- 10 WO 04/17950
- WO 04/007491
- WO 05/011686

Claims

1. A method of treating and/or preventing endometriosis in an individual comprising administering a therapeutically effective amount of a PI3K inhibitor.
2. The method according to claim 1, wherein said PI3K inhibitor is administered in combination with a hormonal suppressor.
3. The method according to claim 1 or 2, wherein said hormonal suppressor is selected from the group consisting of a GnRH antagonist, GnRH agonist, aromatase inhibitor, progesterone receptor modulator and an estrogen receptor modulator.
4. The method according to any one of claims 1 to 3, wherein said PI3K inhibitor is administered alone or in combination with drugs for the treatment of endometriosis-related infertility.
5. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to Formula (I):



- as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein

A is a 5-8 membered heterocyclic or carbocyclic group, wherein said carbocyclic group may be fused with aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl;

- X is S, O or NH;

Y¹ and Y² are each independently selected from the group consisting of S, O or -NH;

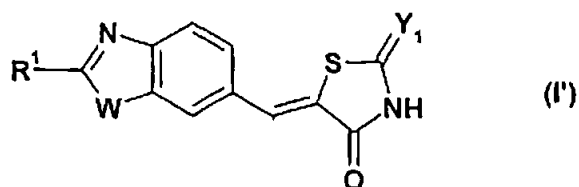
Z is either S or O; and

R¹ is selected from the group consisting of H, CN, carboxy, acyl, C₁-C₆-alkoxy, halogen, hydroxy, acyloxy, C₁-C₆-alkyl carboxy, C₁-C₆-alkyl acyloxy, C₁-C₆-alkyl alkoxy, alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, acylamino, C₁-C₆-alkyl acylamino, ureido, C₁-C₆-alkyl ureido, amino, C₁-C₆-alkyl amino, ammonium, sulfonyloxy, C₁-C₆-alkyl sulfonyloxy, sulfonyl, C₁-C₆-alkyl sulfonyl, sulfinyl, C₁-C₆-alkyl sulfinyl, sulfanyl, C₁-C₆-alkyl sulfanyl, sulfonylamino, C₁-C₆-alkyl sulfonylamino and carbamate;

R² is selected from the group consisting of H, halogen, acyl, amino, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkyl carboxy, C₁-C₆-alkyl acyl, C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, C₁-C₆-alkyl acyloxy, C₁-C₆-alkyl acylamino, C₁-C₆-alkyl ureido, C₁-C₆-alkyl amino, C₁-C₆-alkyl alkoxy, C₁-C₆-alkyl sulfanyl, C₁-C₆-alkyl sulfinyl, C₁-C₆-alkyl sulfonyl, C₁-C₆-alkyl sulfonylaminoaryl, aryl, C₃-C₈-cycloalkyl or heterocycloalkyl, C₁-C₆-alkyl aryl, C₂-C₆-alkenyl-aryl, C₂-C₆-alkynyl aryl, carboxy, cyano, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, nitro, acylamino, ureido, C₁-C₆-alkyl carbamate, sulfonylamino, sulfanyl and sulfonyl; and

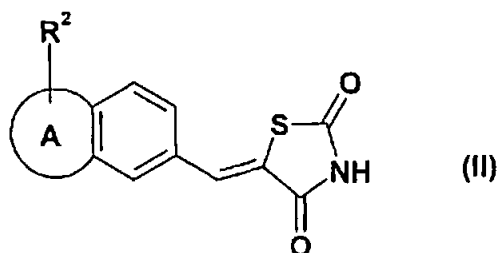
n is 0, 1 or 2;

6. The method according to claim 5, wherein Y¹ and Y² are both O.
7. The method according to claim 5 or 6, wherein n is either 1 or 2; and R¹ and R² are both H.
8. The method according to any one of claims 5 to 7, wherein X is S; Y¹ and Y² are both O; R¹ and R² are as above-defined and n is 0.
9. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to Formula (I'):



as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein R^1 , Y^1 are as defined above, and W is selected from O, S, $-NR^3$ wherein R^3 is H or an unsubstituted or substituted C_1 - C_6 alkyl group.

10. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to Formula (II):



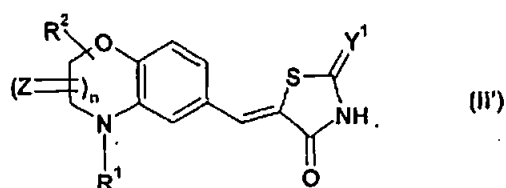
as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein

A is selected from the group consisting of dioxol, dioxin, dihydrofuran, (dihydro) furanyl, (dihydro)oxazinyl, pyridinyl, isooxazolyl, oxazolyl (dihydro)naphthalenyl, pyrimidinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, thiazolidinyl, thiadiazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, halogen, acyl, amino, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -alkyl carboxy, C_1 - C_6 -alkyl acyl, C_1 - C_6 -alkyl alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -alkyl aminocarbonyl, C_1 - C_6 -alkyl acyloxy, C_1 - C_6 -alkyl acylamino, C_1 - C_6 -alkyl ureido, C_1 - C_6 -alkyl carbamate, C_1 - C_6 -alkyl amino, C_1 - C_6 -

alkyl alkoxy, C₁-C₆-alkyl sulfanyl, C₁-C₆-alkyl sulfinyl, C₁-C₆-alkyl sulfonyl, C₁-C₆-alkyl sulfonylaminoaryl, aryl, C₃-C₈-cycloalkyl or heterocycloalkyl, C₁-C₆-alkyl aryl, C₂-C₆-alkenyl-aryl, C₂-C₆-alkynyl aryl, carboxy, cyano, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, nitro, acylamino, ureido, sulfonylamino, sulfanyl and sulfonyl.

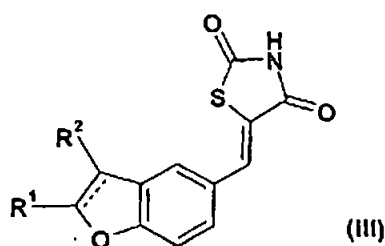
11. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to Formula (II'):



as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein :

Z, Y¹, R¹, R² are as above defined, n is 0 or 1.

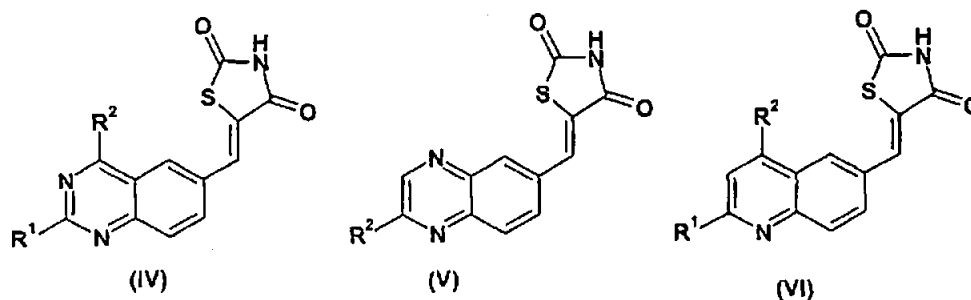
12. The method according to claim 11, wherein Y¹ is O.
13. The method according to claim 11 or claim 12, wherein R¹ is selected in the group consisting of C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyl aryl, aryl, C₃-C₈-cycloalkyl, heterocycloalkyl, C₁-C₆-alkyl aryl, C₂-C₆-alkenyl aryl and C₂-C₆-alkynyl aryl.
14. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to Formula (III):



as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein

R^1 and R^2 are as above defined.

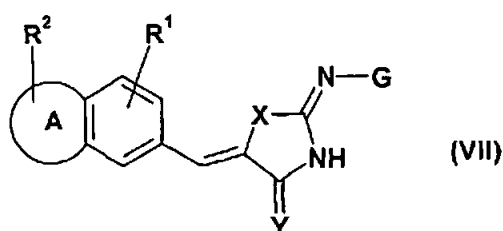
- 15 15. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to any one of Formulae (IV), (V) and (VI):



16. The method according to claim 15, wherein said PI3K inhibitor is 5-Quinoxalin-6-ylmethylene-thiazolidine-2,4-dione.

10

- 17 The method according to any one of claims 1 to 4, wherein said PI3K inhibitor is a compound according to Formula (VII):



as well as its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers and its racemate forms, as well as pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically active derivatives thereof, wherein

15

A is an 5-8 membered heterocyclic group or an carbocyclic group which may be fused with an aryl, an heteroaryl, an cycloalkyl or an heterocycloalkyl;

X is S, O or $-NR^3$;

Y is either S or O;

R^1 is selected from the group consisting of H, CN, carboxy, acyl, C_1 - C_6 -alkoxy, halogen, hydroxy, acyloxy, C_1 - C_6 -alkyl carboxy, C_1 - C_6 -alkyl acyloxy, C_1 - C_6 -alkyl alkoxy, alkoxy, alkoxy, C_1 - C_6 -alkyl alkoxy, aminocarbonyl, C_1 - C_6 -alkyl aminocarbonyl, acylamino, C_1 - C_6 -alkyl acylamino, ureido, C_1 - C_6 -alkyl ureido, amino, C_1 - C_6 -alkyl amino, ammonium, sulfonyloxy, C_1 - C_6 -alkyl sulfonyloxy, sulfonyl, C_1 - C_6 -alkyl sulfonyl, sulfinyl, C_1 - C_6 -alkyl sulfinyl, sulfanyl, C_1 - C_6 -alkyl sulfanyl, sulfonylamino, C_1 - C_6 -alkyl sulfonylamino and carbamate;

R^2 is selected from the group consisting of H, halogen, acyl, amino, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -alkyl carboxy, C_1 - C_6 -alkyl acyl, C_1 - C_6 -alkyl alkoxy, C_1 - C_6 -alkyl alkoxy, C_1 - C_6 -alkyl aminocarbonyl, C_1 - C_6 -alkyl acyloxy, C_1 - C_6 -alkyl acylamino, C_1 - C_6 -alkyl ureido, C_1 - C_6 -alkyl carbamate, C_1 - C_6 -alkyl amino, C_1 - C_6 -alkyl alkoxy, C_1 - C_6 -alkyl sulfanyl, C_1 - C_6 -alkyl sulfinyl, C_1 - C_6 -alkyl sulfonyl, C_1 - C_6 -alkyl sulfonylaminoaryl, aryl, heteroaryl, C_3 - C_8 -cycloalkyl or heterocycloalkyl, C_1 - C_6 -alkyl aryl, C_1 - C_6 -alkyl heteroaryl, C_2 - C_6 -alkenyl-aryl or -heteroaryl, C_2 - C_6 -alkynyl aryl or -heteroaryl, carboxy, cyano, hydroxy, C_1 - C_6 -alkoxy, nitro, acylamino, ureido, sulfonylamino, sulfanyl and sulfonyl;

G is selected from the group consisting of C_1 - C_6 -alkoxy, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -alkyl aryl, cyano and a sulfonyl moiety; and

R^3 is either H or C_1 - C_6 -alkyl.

18. The method according claim 17, wherein A is selected from the group consisting of 2H-(benzo-1, 3-dioxolanyl), 2H, 3H-benzo-1,4-dioxanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, anthraquinonyl, 2,2-difluorobenzo-1,3-dioxolenyl, 1,3-dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-methyl-2H-benzo-1,4-oxazin-3-onyl, pyridinyl, pyrazinyl, 4-methyl-2H and 3H-benzo-1,4-oxazinyl.

- 57
19. The method according to claim 17 or 18, wherein A is either a dioxolenyl or a pyridinyl moiety.
20. The method according to any one of claims 17 to 19, wherein R¹ and/or R² are H.
21. The method according to any one of claims 17 to 20, wherein G is selected from the group consisting of C₁-C₆-alkoxy, cyano or a sulfonyl moiety.
22. The method according to any one of claims 17 to 21, G is a sulfonyl moiety of the formula -SO₂-R⁴, whereby R⁴ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkyl carboxy, C₁-C₆-alkyl acyl, C₁-C₆-alkyl alkoxycarbonyl, C₁-C₆-alkyl aminocarbonyl, C₁-C₆-alkyl acyloxy, C₁-C₆-alkyl acylamino, C₁-C₆-alkyl ureido, C₁-C₆-alkyl carbamate, C₁-C₆-alkyl amino, C₁-C₆-alkyl alkoxy, C₁-C₆-alkyl sulfanyl, C₁-C₆-alkyl sulfinyl, C₁-C₆-alkyl sulfonyl, C₁-C₆-alkyl sulfonylaminoaryl, aryl, heteroaryl, C₃-C₈-cycloalkyl or heterocycloalkyl, C₁-C₆-alkyl aryl, C₁-C₆-alkyl heteroaryl, C₂-C₆-alkenyl-aryl or -heteroaryl, C₂-C₆-alkynyl aryl or -heteroaryl, carboxy, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy, acylamino and sulfonylamino.
23. The method according to claim 22, wherein R⁴ is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl and C₁-C₆ alkyl.
24. The method according to any one of claims 17 to 23, wherein X is S; Y is O; R¹ and R² are H and A is either a dioxolenyl or pyridinyl moiety.
- 25 A pharmaceutical composition comprising a PI3K inhibitor, a hormonal suppressor and a pharmaceutically acceptable excipient.
- 26 The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein said hormonal suppressor is selected from the group consisting of a GnRH antagonist, GnRH agonist, aromatase inhibitor, progesterone receptor modulator and an estrogen receptor modulator.

Inhibidores PI3K para el Tratamiento de Endometriosis

Antecedentes de la Invención

5 La endometriosis es una de las enfermedades más frecuentes de las mujeres a lo largo de su vida reproductiva. Esta se caracteriza por la presencia de tejido endometrial por fuera de la cavidad uterina, que consiste de tejidos de glándulas y estroma. Los sitios anatómicos más a menudo afectados son los ovarios, los ligamentos uterosacro, el peritoneo pélvico, el septo rectovaginal, el
10 cervix, la vagina, las trompas de Falopio y la vulva.

La endometriosis se considera como una enfermedad benigna, pero las lesiones endometriósicas ocasionalmente se vuelven malignas. Como en otras clases de tumores malignos el desarrollo de los neoplasmas derivados de
15 endometriosis se debe a eventos concurrentes, que involucran las alteraciones en factores de crecimiento y/o regulación de oncogenes (Kyama et al. 2003). Además, la endometriosis se considera como una causa principal de infertilidad (Giudice et al. 2004).

20 El tratamiento habitual de la endometriosis consiste de terapia hormonal y/o cirugía. Las terapias hormonales incluyen alta dosis de progestogenos, contraceptivos orales (combinaciones de estrógeno y progesterona) Danazol (un derivado androgénico de la etisterona) y más recientemente de los agonistas de GnRH. Estas terapias hormonales son efectivas en el dolor pélvico y pueden
25 inducir una regresión objetiva de las lesiones, pero tienen varios inconvenientes. El estrógeno puede estimular y causar a proliferación de tejido endometriósico en razón de que es incapaz de responder a la progesterona (Dawood et al. 1993).

Los agentes progestacionales pueden provocar sangrado irregular junto con depresión, ganancia de peso y retención de fluidos. El Danazol puede mejorar los síntomas en aproximadamente 66-100% de los pacientes que sufren de dolor, pero las tasas de recurrencia después de hasta 4 años son de aproximadamente 40%-50%. Otros inconvenientes de la terapia con Danazol son la ganancia de peso y los efectos colaterales androgénicos. Los análogos de GnRH son más potentes y de larga acción que el del GnRH nativo, que actúa al removerlos el estímulo estrogénico para el crecimiento de todos los tejidos sensibles a estrógeno. Los efectos colaterales de los análogos de GnRH son principalmente secundarios a la hipoestrogenia profunda, como la densidad ósea disminuida, y la tasa de recurrencia de hasta el 50% después de 5 años (Waller et al. 1993).

La intervención quirúrgica puede ser conservadora, si se desea fertilidad, o puede conducir a la remoción del útero, las trompas y los ovarios en caso de enfermedad severa. En cualquier caso aun tratamientos quirúrgicos limitados conducen a una disminución significativa de la fertilidad.

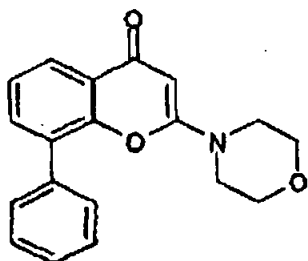
Aunque la endometriosis permanece como uno de los trastornos más investigados de la ginecología, el entendimiento vital de la patofisiología de la enfermedad permanece elusivo. De acuerdo con una teoría favorecida, las lesiones endometriósicas desarrollas por células endométricas eutópicas que salen de su sitio primario, posiblemente mediante mezclaón retrograda, y se implantan en sitios distantes, seguidos por la invasión del tejido huésped y la proliferación. Además, parece que la endometriosis es una enfermedad invasiva y que produce metástasis. Aunque las células endometriósicas proliferan hasta una cierta proporción ellas no son neoplásicas como se encuentran típicamente en los carcinomas. Apparently, las células endometriósicas se vuelven senescentes,

apoptósicas y necróticas. Las respuestas inflamatorias que se inducen o acompañan por la formación de lesión finalmente conducen a la fibrosis y a la formación de cicatrices.

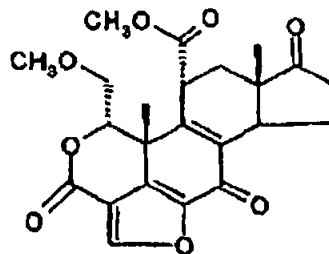
5 La supervivencia de implantes ectópicos se debe a la muerte celular reducida (apoptosis) de éstos implantes, y se presume que se debe a la expresión creciente de las sendas de señalización de las células supervivientes. Las proteínas o los compuestos de molécula pequeños específicos que inducen la muerte celular específica de blanco de las células endometriósicas ectópicas sin
10 afectar el endometrio eutópico u otras células normales se podrían utilizar como un tratamiento para eliminar la endometriosis. A este respecto, se examina el efecto de los inhibidores PI3K sobre su capacidad para inducir la muerte celular de las células endometriósicas, una célula endometriósica epitelial humana inmortalizada.

15

Los PI3K (fosfoinositido 3-quinasas) tienen un papel de señalización crítico en la proliferación celular, la supervivencia celular, la vascularización, el tráfico de membrana, el transporte de glucosa, la excrecencia de neurita, el rizado de membrana, la producción de superóxido, la reorganización de actina y la
20 quimiotaxis (Cantley (2000) y Vanhaesebroeck (2001)). El PI3K consiste de dos subunidades, una subunidad P110 catalítica y una subunidad regulatoria y localizante, P85. La principal función catalítica del PI3K está en la subunidad P110 que actúa para fosforilar los fosfolípidos de inositol (PIP2: fosfatidil inositol 4,5 bis-fosfato) en la membrana del plasma en la posición tres dentro del anillo de azúcar
25 de inositol. Las sendas de señalización intracelular de los fosfolípidos inositol (fosfoinositidos) inician con la unión de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptor, transactivación por el receptor



LY294002



Woretmanina

5

10

15

Los derivados de azolidinona-vinil benceno, que se describen en la WO 04/007491, y los derivados benceno fusionados 2-imino-azolinona-vinilo que se describen en la WO 05/011686 se dice que son inhibidores de PI3 quinasa, en particular de gama quinasa PI3. Estos compuestos se dicen que son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o virales, enfermedades del riñón agregación de plaqueta, cáncer, rechazo por injertos o daños pulmonares.

20

La invención descrita aquí muestra claramente un resultado inesperado para inhibir el PI3K, por medio de un inhibidor PI3K, reduce la endometriosis. La reducción de las lesiones endometriósicas utilizando los inhibidores PI3K también puede mejorar las tasas de fertilidad, en razón a que la normalización de la estructura genital tiene un efecto positivo sobre la tasa de implante.

Resumen de la Invención

25

La presente invención se relaciona con un método para tratar y/o prevenir la endometriosis en un individuo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PI3K.

La invención se relaciona además con un método para tratar y/o prevenir la endometriosis mediante el tratamiento combinado del supresor hormonal (por ejemplo antagonistas de GnRH, agonistas de GnRH, inhibidores de aromatasa, 5 moduladores del receptor de progesterona, moduladores del receptor de estrógeno) junto con un inhibidor PI3K.

La invención también se relaciona con un método para tratar la infertilidad relacionada con la endometriosis en hembras que comprenden la administración 10 de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PI3K sola o en combinación con otras drogas para la fertilidad.

La invención finalmente se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el inhibidor PI3K, un supresor hormonal y un excipiente 15 farmacéuticamente aceptable.

Descripción de la Invención

Los siguientes párrafos suministran las definiciones de varios grupos 20 funcionales químicos que hacen parte de los compuestos de acuerdo con la invención y están destinados a aplicarse uniformemente a través de la especificación y reivindicaciones a menos que una definición expresamente establecida de otra forma suministre una definición más amplia.

25 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de desde 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo único (por ejemplo fenilo) o anillos

múltiples condensados (por ejemplo el naftilo). El arilo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

5 "Alquilo C₁-C₆ arilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo que incluye bencilo, fenetilo y similares.

"Heteroarilo" se refiere a un heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático, de anillo fusionado bicíclico o tricíclico. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinil, quinoxalinil, cinolinil, naftiridinil, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

10
15

20 "Alquil C₁-C₆ heteroarilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente heteroarilo, que incluye 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

"Alquenilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquenilo que tiene preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1 o 2 sitios de instauración alquenilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenil (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

25

"Alquenil C₂-C₆ arilo" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tiene un sustituyente arilo que incluye 2-fenilvinilo y similares.

5 "Alquenil C₂-C₆ heteroarilo" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tiene un sustituyente heteroarilo; que incluye 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

"Alquinilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquinilo que tiene preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono que tiene por lo menos 1-2 sitios de insaturación alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

10

"Alquinil C₂-C₆ arilo" se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tiene un sustituyente arilo, que incluyen feniletinilo y similares.

15

"Alquinil C₂-C₆ heteroarilo" se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tiene un sustituyente heteroarilo que incluye 2-tieniletinilo y similares.

"Cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado desde 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo único (por ejemplo ciclohexilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo norbornilo). El cicloalquilo preferido incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y los similares.

20

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en la cual hasta 6 átomos de carbono se remplazan por lo heteroátomos escogidos del grupo que consiste de O, S, NR, R que se define

25

como hidrogeno o metilo. El heterocicloalquilo preferido incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolino, y similares.

5 "Alquil C₁-C₆ cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente cicloalquilo, que incluye ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo, y similares.

"Alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.

10

"Carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OH.

"Alquil C₁-C₆ carboxi" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente carboxi, que incluye 2-carboxietilo y similares.

15

"Acilo" se refiere al grupo -C(O)R en donde R incluye "alquilo C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo" o "alquil C₁-C₆ heteroarilo".

20 "Alquil C₁-C₆ acilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente acilo que incluye 2-acetiletilo y similares.

"Arl acilo" se refiere a grupos arilo que tiene un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilfenilo y similares.

25 "Acil heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tiene un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilpiridilo y similares.

"(Hetero)cicloalquil C₃-C₈ acilo" se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.

"Aciloxi" se refiere a un grupo -OC(O)R donde R incluye H, "alquilo C₁-C₆",
5 "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquil",
"heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo" o "alquil C₁-C₆
heteroarilo", "alquenil C₁-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo", "alquinil C₂-C₆ arilo",
"alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil C₁-C₆
heterocicloalquilo".

10

"Alquil C₁-C₆ aciloxi" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, que incluye 2-(acetiloxi)etilo y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o
15 "hetero-arilo" o "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo". Los grupos alcoxi preferidos incluyen por vía de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

"Alquil C₁-C₆ alcoxi" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, que incluyen 2-etoxietilo y similares.

20

"Alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye H, "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquil C₁-C₆ arilo" o "alquil C₁-C₆ heteroarilo".

"Alquil C₁-C₆ alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₅ que tiene
25 un sustituyente alcoxycarbonilo, que incluye 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

"Aminocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(O)NRR'$ donde cada R, R' incluye independientemente hidrogeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o "alquilo C₁-C₆ arilo" o "alquil C₁-C₆ hetero-arilo".

5 "Alquil C₁-C₆ aminocarbonilo" se refiere a los grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo que incluye 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

10 "Acilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)R'$ en donde cada R, R' es independientemente hidrogeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo", "alquinil C₂-C₆ arilo", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo".

15

"Alquil C₁-C₆ acilamino" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, que incluye 2-(propionilamino)etilo y similares.

20 "Ureido" se refiere al grupo $-NRC(O)NR'R''$ donde cada R, R', R'' es independientemente hidrogeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo", "alquinil C₂-C₆ arilo", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo", y donde R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al cual
25 ellos están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

"Alquil C₁-C₆ ureido" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente ureido, que incluye 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

"Carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR', donde cada R, R' es
5 independientemente al hidrogeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo", "alquinil C₂-C₆ arilo", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo".

10
"Amino" se refiere al grupo -NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrogeno o "alquilo C₁-C₆", "arilo" o "heteroarilo" o "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo" o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos pueden formar opcionalmente un
15 anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

"Alquil C₁-C₆ amino" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tiene un sustituyente amino, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

20 "Amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N⁺RR'R'', donde cada R, R', R'' es independientemente "alquilo C₁-C₆", o "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo" o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

25 "Alquil C₁-C₆ amonio" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

"Halógeno" se refiere a átomos de fluor, cloro, bromo y yodo.

"Sulfonilo" se refiere a un grupo $-\text{OSO}_2\text{-R}$ en donde R se selecciona de H,

5 "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$, "alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ ", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo", o "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo", "alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo", "alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroarilo", "alquinil $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo", "alquinilheteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalquilo".

"Alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo" se refiere a grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ que tienen un sustituyente sulfonilo que incluye 2-(metilsulfonilo)etilo y similares.

15 "Sulfonilo" se refiere a un grupo $-\text{SO}_2\text{-R}$ en donde R se selecciona de H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$, "alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ ", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo", o "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo", "alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo", "alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroarilo", "alquinil $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo", "alquinilheteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalquilo".

"Alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo" se refiere a grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ que tienen un sustituyente sulfonilo que incluye 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

25

"Sulfonilo" se refiere a un grupo $-\text{S(O)-R}$ donde R se selecciona de H, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{S(O)-CF}_3$, "alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ ", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo", o "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo", "alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo", "alquenil $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroarilo", "alquinil $\text{C}_2\text{-C}_6$ arilo", "alquinilheteroarilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo", "alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heterocicloalquilo".

SO₂-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈",
 "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆
 heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo", "alquinil C₂-C₆ arilo",
 "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil C₁-C₆
 5 heterocicloalquilo".

"Alquil C₁-C₆ sulfinilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un
 sustituyente sulfinilo, que incluye 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

10 "Sulfanilo" se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, "alquilo C₁-C₆",
 "alquilo C₁-C₆", sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃,
 "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo",
 "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo", o "alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo",
 "alquenil C₂-C₆ heteroarilo", "alquinil C₂-C₆ arilo", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil
 15 C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo". Los grupos sulfanilo preferido
 incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y similares.

"Alquil C₁-C₆ sulfanilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un
 sustituyente sulfanilo, que incluye 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

20

"Sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' donde cada R, R' incluye
 independientemente hidrogeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆",
 "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquil C₁-C₆ arilo",
 o "alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo",
 25 "alquinil C₂-C₆ arilo", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil
 C₁-C₆ heterocicloalquilo".

"Alquil C₁-C₆ sulfonilamino" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilamino, que incluye 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

"Aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' donde cada R, R' incluye
5 independientemente hidrogeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆",
"cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆ arilo", o
"alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquenil C₂-C₆ arilo", "alquenil C₂-C₆ heteroarilo",
"alquinil C₂-C₆ arilo", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "alquil C₁-C₆ cicloalquilo", "alquil
C₁-C₆ heterocicloalquilo".

10

"Alquil C₁-C₆ aminosulfonilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, que incluye 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

"Sustituido o no sustituido": A menos que se retrinja de otra manera por la
15 definición del sustituyente individual, los grupos anteriores clasificados, como los
grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo", y "heteroarilo" etc. Pueden ser
opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que
consiste de "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo",
"heterocicloalquilo", "alquil C₁-C₆ arilo", "alquil C₁-C₆ heteroarilo", "alquil C₁-C₆
20 cicloalquilo", "alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo", "amino", "amonio", "acilo", "aciloxi",
"acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "ureido", "arilo", "carbamato",
"heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxi",
trihalometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro y similares. Alternativamente dicha
sustitución también podría comprender situaciones donde los sustituyentes
25 vecinos han sufrido cierre del anillo, notablemente cuando los sustituyentes
funcionales vecinos están involucrados, formando así, por ejemplo, lactamas,
lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, animales

formados por cierre del anillo por ejemplo en un esfuerzo para obtener el grupo protector.

"Sales o complejos catiónicos farmacéuticamente aceptables pretenden
5 definir tales sales como las sales de metal alcalino (por ejemplo sodio y potasio), sales de metal alcalino terreo (por ejemplo calcio o magnesio), sales de aluminio, sales de amonio y sales con aminas orgánicas tales como con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, morfolino, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina,
10 N-metilmorfolino, piperidina, benzatina, (N,N'-dibenciletilenodiamina), colina, etileno-diamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), procaina así como también aminas de fórmula $-NR,R'R''$ donde R,R',R'' son independientemente hidrogeno, alquilo o bencilo. Las sales
15 especialmente preferidas son sales de sodio y potasio.

"Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales o complejos de los compuestos adelante identificados de la presente invención que retienen la actividad biológica deseada. Ejemplos de tales sales incluyen pero no
20 están restringidos a sales de adición de ácido formados con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido
25 pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftaleno sulfónico, ácido naftaleno disulfónico, y ácido poli-galacturónico. Dichos compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables

conocidas por una persona experta en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternaria de la fórmula $-NR,R',R''^+ Z^-$, en donde R, R', R'' es independientemente hidrogeno, alquilo, o bencilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión que incluye cloro, bromo, yodo, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato, y difenilacetato).

10 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que luego de la administración al receptor es capaz de suministrar directa o indirectamente, la actividad descrita aquí.

Los "tautómeros" de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son
15 solamente aquellos en donde R² y/o R⁰ son hidrogeno y que despliegan las Fórmulas (Ia) y (Ib).

"Exceso enantiomérico" (ee) se refiere a los productos que se obtienen por medio de síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que involucra materiales de
20 partida no racémicos y/o reactivos o una síntesis que comprende por lo menos una etapa enantioselectiva, por medio de la cual un exceso de enantiómero del orden de por lo menos aproximadamente 52% ee se produce.

"Inhibidores de aromatasa" se refiere a drogas que inhiben la enzima
25 aromatasa y por medio de ese disminuye el nivel de estradiol. Los inhibidores de aromatasa preferidos incluyen por vía de ejemplo anastrozol, letrozol, vorozol, y exemestano.

“Moduladores del receptor de estrógeno (SERM)” se refiere a drogas que bloquean las acciones del estrógeno al ocupar los receptores de estrógeno sobre las células. Los SERM también incluyen beta antagonistas receptores de estrógeno y beta agonistas receptores de estrógeno. Los SERM preferidos incluyen por vía de ejemplo, Tamoxifeno, Raloxifeno.

“Los agonistas GnRH” se refieren a análogos GnRH sintéticos, que son drogas que bloquean competitivamente el receptor GnRH de la pituitaria que está localizado sobre la membrana del plasma de los gonadotrofos que inducen una supresión rápida, reversible de la secreción de la gonadotropina. Los antagonistas GnRH preferidos incluyen por vía de ejemplo Cetorelix, Ganirelix.

“Los agonistas GnRH” se refieren a las modificaciones deca péptido del GnRH de hormona natural, que son drogas que desintetizan los receptores GnRH de la glándula pituitaria en exposición continuo que originan el estímulo inicial del eje pituitaria de un ovario, seguido por una reducción en la concentración de gonadotropina del suero circulante en la inhibición de la función ovariana. Los agonistas GnRH preferidos incluyen por vía de ejemplo Buserelina acetato, Nafarelina, Leuprolido, Triptolierina, Goserelina.

“El inhibidor PI3K” se refiere a un compuesto, un péptido o una proteína que inhibe la actividad de los fosfatoinositidos 3-quinasa (PI3K). Cuando la enzima PI3K se inhibe, el PI3K es incapaz de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. En una modalidad, la actividad del alfa PI3K se inhibe. En otra modalidad, la actividad del PI3K beta se inhibe. En otra modalidad, la actividad del PI3K gama se inhibe. En aun otra modalidad, la actividad del PI3K delta se inhibe.

En una modalidad preferida la actividad del PI3K gama se inhibe. Tal actividad inhibitoria se puede determinar mediante ensayos o modelos animales bien conocidos en la técnica. En una modalidad, el inhibidor PI3K es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI),
5 (VII), y (VIII).

“Los moduladores del receptor de progesterona (SPRM)”: El receptor de progesterona, un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, es el receptor para la progesterona que juega un papel pibote en la reproducción
10 femenina. Los moduladores selectivos de receptor de progesterona son drogas que pueden tener actividades agonistas, antagonista o agonista/antagonista parcial (mezclado) dependiendo del sitio de acción. Un SPRM preferido incluye por vía de ejemplo asoprisnil.

15 Un primer aspecto de la presente invención es suministrar un método para tratar y/o prevenir la endometriosis en un individuo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PI3K. En una modalidad preferida el individuo es una hembra humana.

20 En un segundo aspecto la invención se relaciona con un método para tratar y/o prevenir la endometriosis mediante tratamiento secuencial o combinado del supresor hormonal (por ejemplo los antagonistas GnRH, agonistas GnRH, los inhibidores de aromatasa, los moduladores de receptor de progesterona, los moduladores de receptor de estrógeno) junto con un inhibidor PI3K.

25

Las segundas y subsecuentes administraciones de las cantidades terapéuticamente efectiva se pueden desarrollar a una dosis que es igual, menor,

o mayor que la dosis inicial o previa administrada al individuo. Las segundas y subsecuentes administraciones se pueden administrar durante o antes de la recaída de la endometriosis o de los síntomas relacionados. El término "recaída" o "reocurrencia" se definen por comprender la aparición de uno o más síntomas de endometriosis.

En un tercer aspecto, la invención se relaciona con un método para tratar la infertilidad relacionada con endometriosis en una hembra que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PI3K, solo o en combinación con otras drogas de fertilidad.

En una modalidad, el régimen de tratamiento secuencial o combinado minimiza la enfermedad al suprimir las células dependientes endocrinas.

En un cuarto aspecto de la presente invención consiste en una composición neofarmacéutica que comprende un inhibidor PI3K, un supresor hormonal (por ejemplo antagonistas GnRH, agonistas GnRH, inhibidores de aromatasa, moduladores de receptor de progesterona, moduladores del receptor de estrógeno) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un quinto aspecto la presente invención consiste en el uso de un inhibidor PI3K en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

El término "prevenir", como se utiliza aquí, se debe entender como prevenir, inhibir, aliviar o reversar parcial o totalmente uno o más síntomas o causa(s) de la endometriosis.



Un modelo propuesto para la prevención de la enfermedad endometriósica predice que las lesiones progresan desde lesiones inflamatorias benignas que responden a la intervención endocrina hasta lesiones que no responden parcial o completamente a hormonas que están involucradas en las sendas de supervivencia reguladas positivamente además de las sendas inflamatorias.

Por lo tanto, en una modalidad, el inhibidor PI3K puede interferir con las sendas de supervivencia en la endometriosis.

10

En un sexto aspecto la invención se relaciona con el uso de un inhibidor PI3K junto con un supresor hormonal (por ejemplo los antagonistas GnRH, los agonistas GnRH, los inhibidores de aromatasa, los moduladores del receptor de progesterona, los moduladores del receptor de estrógeno) y un portador farmacéuticamente aceptable en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

20

El uso de un inhibidor PI3K junto con un supresor hormonal (por ejemplo los antagonistas GnRH, agonistas GnRH, los inhibidores de aromatasa, los moduladores de receptor de progesterona, los moduladores del receptor de estrógeno) pueden ser un uso secuencial o combinado del inhibidor PI3K y el supresor hormonal.

25

Un séptimo aspecto de la invención, se relaciona con el uso de un inhibidor PI3K solo o en combinación con otras drogas, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de infertilidad relacionada con endometriosis.

En octavo aspecto la invención, se relaciona con el uso de un inhibidor PI3K para el tratamiento de endometriosis.

En particular, cuando la infertilidad relacionada con endometriosis está destinada a ser tratada o curada, las drogas para el tratamiento de la infertilidad por ejemplo la gonadotropina coriónica humana biológicamente activa (hCG), la hormona luteinizante (LH) o la hormona estimulante del folículo (FSH), en forma natural altamente purificada o en forma recombinante, se puede administrar. Tales moléculas y métodos de su producción se han descrito en las Solicitudes de Patente Europea EP 160,699, EP 211,894 y EP 322, 438.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por medio de una variedad de rutas que incluyen, la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas en masa o suspensiones, o polvos en masa, más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en forma de dosis unitarias para facilitar la dosificación precisa. El término "formas de dosis unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asocio con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosis unitarias típicas incluyen ampollas prellenadas, premedidas o jeringas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el inhibidor PI3K es usualmente un componente menos (desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto

varios vehículos o portadores y procesando auxiliares que ayudan a la formación de la forma de dosis deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un
5 vehículo acuoso o no acuoso adecuado con amortiguadores, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, saborizantes y similares.

Las formas sólidas pueden incluir , por ejemplo, cualquiera de los siguientes
ingredientes , o compuestos de una naturaleza similar: un ligador tal como
10 celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón de lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o un almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, metil salicilato, o un sabor de
15 naranja.

Las composiciones inyectables están típicamente basadas en solución salinas estériles inyectables o solución salinas amortiguadas con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como se menciono anteriormente,
20 el inhibidor PI3K en tales composiciones es típicamente un componente menor, que varia frecuentemente entre 0.05 y 10% en peso siendo el resto un portador inyectable y similar.

Los componentes anteriormente descritos para la administración oral o las
25 composiciones inyectables son simplemente representativos. Los materiales adicionales así como también las técnicas de procesamiento y similares establecen en la Parte 5 del *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^{ma} Edición,

2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorporan aquí como referencia.

Los compuestos de ésta invención también se pueden administrar en
5 formas de liberación sostenida o de sistemas de suministro de droga de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenidos también se pueden encontrar en los materiales incorporados en la *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

10 La definición de "farmacéuticamente aceptable" pretende comprender cualquier portador que no interfiera con la efectividad de la actividad biológica del ingrediente activo y que no sea tóxico para el huésped al cual es administrado. Por ejemplo, para la administración parenteral, el inhibidor PI3K se puede formular en una forma de dosis unitaria para inyección en vehículos tales como solución
15 salina, solución de destrosa, sero albúmina y solución de Ringer.

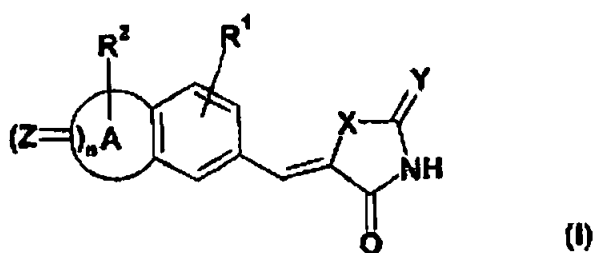
Para la administración parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intramuscular) los inhibidores PI3K se pueden formular como una solución, suspensión, emulsión o polvo liofilizado en asocio con un vehículo parenteral
20 farmacéuticamente aceptable (por ejemplo agua, solución salina, solución de destrosa) y aditivos que mantienen la isotonicidad (por ejemplo manitol) o la estabilidad química (por ejemplo preservativos y amortiguadores). La formulación se esteriliza mediante técnicas comúnmente utilizadas.

25 Las cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor PI3K serán una función de muchas variables, que incluyen el tipo de inhibidor, la afinidad del

inhibidor para el PI3K, cualquier actividad residual citotóxica exhibida por el inhibidor PI3K, la ruta de administración o la condición clínica del paciente.

Un "cantidad terapéuticamente efectiva" es tal que cuando se administra, el inhibidor PI3K da como resultado la inhibición de la actividad biológica del PI3K. La dosis administrada, en dosis únicas o múltiples, a un individuo variaran dependiendo de la variedad de factor, que incluye las propiedades farmacocinéticas del inhibidor PI3K, la ruta de administración, las condiciones del paciente y las características (sexo, edad, peso del cuerpo, salud, tamaño), extensión de los síntomas, tratamientos concurrentes, frecuencia al tratamiento y el efecto deseado. El ajuste y la manipulación de los rangos de dosis establecidos corresponden a la capacidad de aquellos expertos, así como también a los métodos *in vitro* e *in vivo* para determinar la inhibición del PI3K en un individuo.

Los inhibidores PI3K pueden ser de la Fórmula (I)



Dichos compuestos se describen en la WO 04/007491 (Applied Research Systems ARS Holding NV) que se describen en particular para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de neurodegenerativas, infecciones bacterianas o virales, enfermedades del riñón, agregación de plaqueta, cáncer, complicaciones del trasplante, rechazo de injerto o daños de pulmón.



En los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de éstos.

Los sustituyentes dentro de la Fórmula (I) se definen como sigue:

10 A es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros no sustituido o sustituido o un grupo carbocíclico no sustituido o sustituido.

Dicho grupo carbocíclico se puede fusionar con un arilo no sustituido o sustituido, un heteroarilo no sustituido o sustituido, un cicloalquilo no sustituido o sustituido o un heterocicloalquilo no sustituido o sustituido.

Tales grupos heterocíclicos o carbocíclicos comprenden arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, incluyendo fenilo, fenantrenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-

tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

Los grupos A heterocíclicos o carbocíclicos adicionales de ejemplo incluyen

5 dioxol no sustituido o sustituido, dioxina, sustituida o no sustituida, dihidrofurano no sustituido o sustituido, (dihidro)furanilo no sustituido o sustituido, (dihidro)oxazinilo no sustituido o sustituido, oxazinoilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, isooxazolilo no sustituido o sustituido, oxazolilo no sustituido o sustituido, (dihidro)naftalenilo no sustituido o sustituido, pirimidinilo

10 no sustituido o sustituido, triazolilo no sustituido o sustituido, imidazolilo no sustituido o sustituido, pirazinilo no sustituido o sustituido, tiazolilo no sustituido o sustituido, tiadiazolilo no sustituido o sustituido, oxadiazolilo no sustituido o sustituido.

15 X es S, O u NH, preferiblemente S.

Y¹ y Y² son independientemente uno del otro seleccionado del grupo que consiste de S, O o -NH preferiblemente O.

20 Z es S u O, preferiblemente O.

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, CN, carboxi, acilo, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxi, un alquil C₁-C₆ carboxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ aciloxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ alcoxi no sustituido o

25 sustituido, alcoxicarbonilo, un alquil C₁-C₆ alcoxicarbonilo no sustituido o sustituido, aminocarbonilo, un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo no sustituido o sustituido, acilamino, un alquil C₁-C₆ acilamino no sustituido o sustituido, ureido, un

alquil C₁-C₆ ureido no sustituido o sustituido, amino, un alquil C₁-C₆ amino no sustituido o sustituido, amonio, sulfonilo, un alquil C₁-C₆ sulfonilo no sustituido o sustituido, sulfonilo, un alquil C₁-C₆ sulfonilo no sustituido o sustituido, sulfinilo, un alquil C₁-C₆ sulfinilo no sustituido o sustituido, sulfanilo, un alquil C₁-C₆ sulfanilo no sustituido o sustituido, sulfonil amino, un alquil C₁-C₆ sulfonilamino no sustituido o sustituido y carbamato. En una modalidad específica R¹ es H.

R² se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, acilo, amino, un alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, un alquenilo C₂-C₆ no sustituido o sustituido, un alquinilo C₂-C₆ no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ carboxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ acilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ alcocarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ aciloxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ acilamino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ ureido no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ carbamatos no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ amino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ alcoxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfanilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfinilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfonilaminoarilo no sustituido o sustituido, un arilo no sustituido o sustituido, un cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ arilo no sustituido o sustituido, un alquenil C₂-C₆ arilo no sustituido o sustituido, un alquinil C₂-C₆ arilo no sustituido o sustituido, carboxi, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo y sulfonilo.

N es un entero seleccionado de 0, 1 o 2 preferiblemente n es 0 o 1. Aun más preferido es

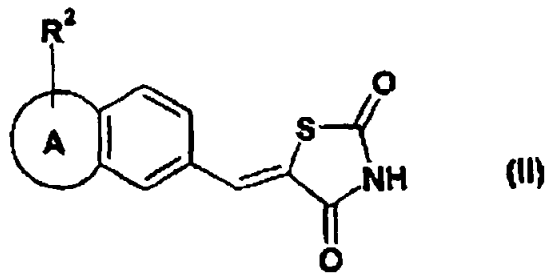
$n=0$

De acuerdo con una modalidad específica de la invención, R^1 y R^2 son ambos H.

5

En una modalidad específica adicional de acuerdo con la invención X es S, Y^1 y Y^2 son ambos O, R^1 y R^2 son como se definió anteriormente y n es 0.

En una modalidad el inhibidor PI3K son derivados de benceno tiazolidindiona-vinil fusionados de Fórmula (II)



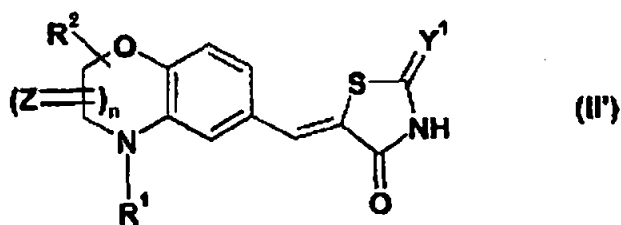
15

A se selecciona del grupo que consiste de dioxol no sustituido o sustituido, dioxina no sustituida o sustituida, dihidrofurano no sustituido o sustituido, (dihidro)furanilo no sustituido o sustituido, (dihidro)oxazinilo no sustituido o sustituido, oxazinilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, isooxazolilo no sustituido o sustituido, oxazolilo no sustituido o sustituido, (dihidro)naftalenilo no sustituido o sustituido, pirimidinilo no sustituido o sustituido, triazolilo no sustituido o sustituido, imidazolilo no sustituido o sustituido, pirazinilo no sustituido o sustituido, tiazolilo no sustituido o sustituido, tiadiazolilo no sustituido o sustituido, oxadiazolilo no sustituido o sustituido.

20
25

R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, acilo, amino, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 carboxi no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 acilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 alcoxycarbonilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 aminocarbonilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 aciloxi no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 acilamino no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 ureido no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 carbamato no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 amino no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 alcoxi no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 sulfanilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 sulfinilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 sulfonilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 sulfonilaminoarilo no sustituido o sustituido, un arilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_8 no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 arilo no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_6 arilo no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_6 arilo no sustituido o sustituido, carboxi, ciano, hidroxí, alcoxi C_1-C_6 , nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo y sulfonilo.

En otra modalidad, el inhibidor PI3K son derivados de benceno fusionado a tiazolidinona-vinilo de Fórmula (II'). Los compuestos de Fórmulas (II) – (VI) así como también sus síntesis se describen en la WO 04/007491 (Applied Research Systems ARS Holding N.V):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, y diastereómeros y sus formas de racemato, así

como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de estos en donde Y^1 , Z, R^1 , R^2 son como se definió anteriormente y n es 0 o 1.

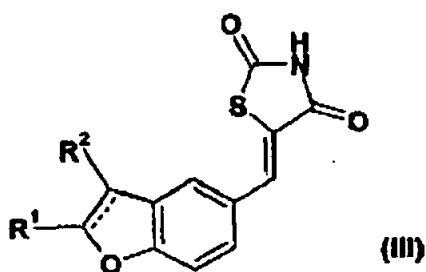
5 En una modalidad específica R^1 es un alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 arilo no sustituido o sustituido, un arilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_8 no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 arilo no sustituido o sustituido, un alquenil C_2-C_6 arilo no sustituido o sustituido, un alquinil C_2-C_6 arilo no sustituido o sustituido.

10

En otra modalidad preferida, Y^1 es O.

En otra modalidad, el inhibidor PI3K es un derivado de benceno fusionado a tiazolidinona-vinilo de Fórmula (III):

15



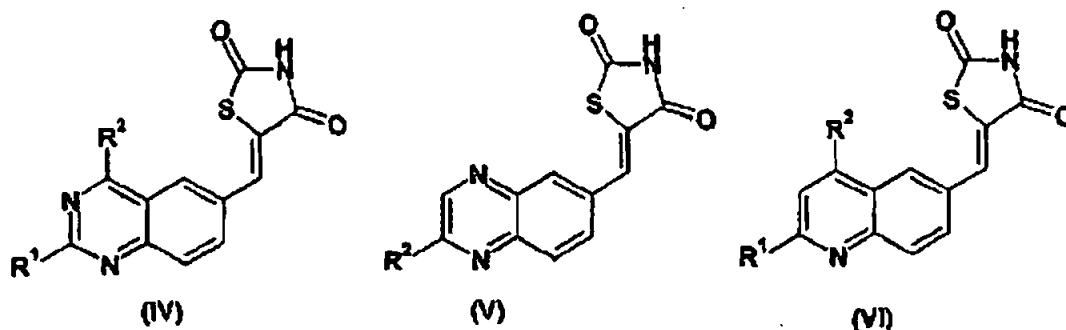
(III)

20

Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente aceptables de éstos en donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente (la línea punteada representa la presencia opcional de un doble enlace).

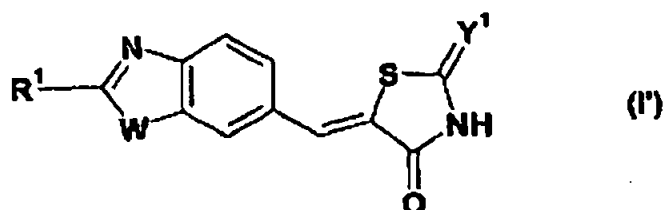
25

En otra modalidad el inhibidor PI3K es un compuesto de Fórmulas (IV), (V) y (VI):



R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acilo y alcoxi carbonilo, mientras que R² es como se definió anteriormente. En una modalidad específica R² es una porción amino.

En otra modalidad, el inhibidor PI3K es un compuesto de Fórmula (I'), por medio del cual R¹, Y¹ son como se definió anteriormente y W se selecciona de O, S o -NR³ en donde R³ es H o un grupo alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido. En una modalidad preferida, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido o un grupo alquenilo C₁-C₅ no sustituido o sustituido, carboxi, ciano, alcoxi C₁-C₄, nitro, acilamino, ureido.



Los compuestos de la presente invención incluyen en particular aquellos del grupo que consiste de:

5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetileno)-2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-ona

5 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(9,10-dioxo-9,10-dihidroantracen-2-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

10

5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

(5Z)-5-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ilmetileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

15 5-(1-benzofuran-5-ilmetileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

20 5(1,3-benzodioxol-5-ilmetileno)-2-imino-1,3-tiazolidin-4-ona

5-Quinolin-6-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona

5-Quinolin-6-ilmetileno-2-tioxo-tiazolidina-4-ona

25 2-Imino-5-quinolina-6-ilmetileno-tiazolidina-4-ona

5-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(4-Fenil-quinazolin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(4-Dimetilamino-quinazolin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5

5-[(4-aminoquinazolin-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(4-piperidin-1-ilquinazolina-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

10 5-[(4-morfolin-4-ilquinazolina-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(4-(bencilamino)-quinazolina-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(4-(dietilamino)-quinazolina-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

15

5-({4-[(piridin-2-ilmetil)amino]quinazolina-6-il)metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-({4-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinazolina-6-il)metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

20 Etil 1-{6-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]quinazolina-4-il}piperidina-3-carboxilato

Etil 1-{6-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]quinazolina-4-il}piperidina-4-carboxilato

25

Terc-butil-1-{6-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidina-5-ilideno)metil]quinazolina 4-il}-L-prolinato

5-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina-6-il}metileno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-{{4-(4-pirimidina-2-ilpiperazina-1-il)quinazolina-6-il}metileno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5

5-({4-[4(4-fluorofenil)piperidina-1-il]quinazolina-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-{{4-(4-bencilpiperidina-1-il)quinazolina-6-il}metileno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

10

5-({4-[4-(2-feniletil)piperidina-1-il]quinazolina-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-{{4-(4-metilpiperidin-1-il)quinazolina-6-il}metileno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

15

5-{{4-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinazolina-6-il}metileno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona

ácido 1-[6-(2,4-Dioxo-tiazolidina-5-ilidenametil)-quinazolina-4-il]-piperidina-4-carboxílico

20

ácido 1-[6-(2,4-Dioxo-tiazolidina-5-ilidenametil)-quinazolina-4-il]-piperidina-3-carboxílico

ácido 1-[6-(2,4-Dioxo-tiazolidina-5-ilidenametil)-quinazolina-4-il]-pirrolidina-2-carboxílico

25

5-(4-Metilamino-quinazolina-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(4-Metoxi-quinazolina-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

2-Imino-5-(4-metilamino-quinazolina-6-ilmetileno)-tiazolidina-4-ona

5 2-Imino-5-(4-piperidina-quinazolina-6-ilmetileno)-tiazolidina-4-ona

2-Imino-5-(4-dimetilamino-quinazolina-6-ilmetileno)-tiazolidina-4-ona

5-(2-Metil-2H-benzotriazol-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

10

5-(3-Metil-3H-benzotriazol-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(3-Etil-3H-benzoimidazol-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

15

5-[(1-(4-fenilbutilo)-1H-bencimidazol-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(1-prop-2-in-1-il-1H-bencimidazol-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-1H-bencimidazol-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-

20

2,4-diona

5-[(1-{2-[4-(hidroxifenil)etil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

Metil 4-{6-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidina-5-ilideno)metil]-1H-bencimidazol-1-

25

il)ciclohexanocarboxilato

5-({1-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5 5-({1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-({1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

10 5-({1-[2-(4-fenoxifenil)etil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-({1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

15 4-{6-[2,4-dioxo-1,3-tiazolidina-5-ilideno]metil}-1H-bencimidazol-1-il}acido ciclohexanocarboxilico

5-[(1-isobutil-1H-bencimidazol-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

20 5-({1-[2-(1,3-benzodioxol-4-il)etil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-({1-[2-(2-fenoxifenil)etil]-1H-bencimidazol-6-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

25 5-[[1-(3,3-difenilpropil)-1H-bencimidazol-6-il]metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[[1-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

9/1

5-[[1-(3-furilmetil)-1H-bencimidazol-6-il]metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-[(1-propil-1H-bencimidazol-6-il)metileno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5 5-Quinoxalin-6-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona

5-Quinoxalin-6-ilmetileno-2-tioxo-tiazolidin-4-ona

2-Imino-5-quinoxalin-6-ilmetileno-tiazolidin-4-ona

10

5-Benzotiazol-6-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona

5-(3-Metil-benzofuran-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

15

5-(2-Bromo-3-metil-benzofuran-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(3-bromo-benzofuran-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

etil ester de ácido 3-[5-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-benzofuran-3-il]-acrílico

20

Acido 3-[5-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-benzofuran-3-il]-acrílico

5-[3-(3-Oxo-3-piperidin-1-il-propenil)-benzofuran-5-ilmetileno]-tiazolidina-2,4-diona

25

Metil 1-((3-[5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il]prop-2-enoil)prolinato

Metil 1-((3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}prop-2-enoil)-D-prolinato

5 5-((3-{[(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-((3-{[3-morfolin-4-il-3-oxoprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

10 Metil 1-(3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}prop-2-enoil)-L-prolinato

N-ciclohexil-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-N-metilacrilamida

15

3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-N-etil-N-(2-hidroxietil)acrilamida

20 N-ciclobutil-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-acrilamida

5-((3-{[3-azetidin-1-il-3-oxoprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

25 5-((3-{[3-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)3-oxoprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

5-({3-[3-azepan-1-il-3-oxoprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-N-piperidin-1-ilacrilamida

3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-N-(piridin-3-ilmetil)acrilamida

10 N-ciclohexil-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-acrilamida

5-({3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-1,3-tiazolidina-2,4-diona

15

N-cicloheptil-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-acrilamida

5-({3-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-1-benzofuran-5-il}metileno)-

20 1,3-tiazolidina-2,4-diona

N-ciclopentil-3-{5-[(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-1-benzofuran-3-il}-acrilamida

25 etil éster de ácido 3-[5-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-benzofuran-3-il]-propiónico

98

3-[5-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-benzofuran-3-il]-ácido propiónico

5-[3-(3-Oxo-3-piperidin-1-il-propil)-benzofurano-5-ilmetileno]-tiazol-idino-2,4-diona

terc-butil éster de ácido 6-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2,3-dihidro-

5 benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico

5-(3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(4-benzoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

10

5-(4-Acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

terc-butil éster de ácido 6-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-benzo[1,4]oxazina-4-carboxílico

15

metil éster de ácido [6-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-acético

N-Benzil-2-[6-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-3-oxo-2,3-dihidro-

20 benzo[1,4]oxazin-4-il]-acetamida

5-(4-Butil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

25 5-(4-Bencil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(2-Cloro-benzofuran-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5 5-(3-Feniletinil-benzofuran-5-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona

5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona

10

5-(2-Metil-benzofuran-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(2-Carboximetil-benzofuran-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

15

5-(2-Bromo-2-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

5-(2-Fluoro-benzofuran-6-ilmetileno)-tiazolidina-2,4-diona

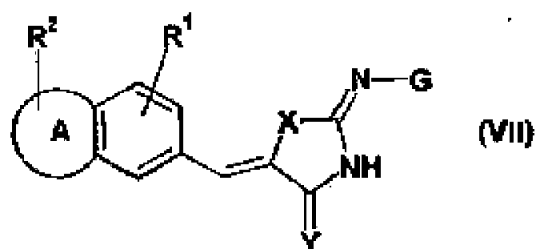
Las síntesis de los compuestos de Fórmulas (I)-(VI) se describen en detalle en la

20

WO 04/007491.

En otra modalidad el inhibidor PI3K es un compuesto de Fórmula (VII):

25



100

A y X se definen como anteriormente. En una modalidad preferida, A es un grupo funcional heterocíclico.

5 X es S, O o $-NR^3$, preferiblemente S. R^3 es H o un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

Y es S u O, preferiblemente O.

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, CN, carboxi, acilo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, aciloxi, un alquil C_1-C_6 carboxi no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 aciloxi no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 alcoxi no sustituido o sustituido, alcóxicarbonilo, un alquil C_1-C_6 alcóxicarbonilo no sustituido o sustituido, aminocarbonilo, un alquil C_1-C_6 aminocarbonilo no sustituido o sustituido, acilamino, un alquil C_1-C_6 acilamino no sustituido o sustituido, ureido, un alquil C_1-C_6 ureido no sustituido o sustituido, amino, un alquil C_1-C_6 amino no sustituido o sustituido, amonio, sulfonilo, un alquil C_1-C_6 sulfonilo no sustituido o sustituido, sulfinilo, un alquil C_1-C_6 sulfinilo no sustituido o sustituido, sulfanilo, un alquil C_1-C_6 sulfanilo no sustituido o sustituido, sulfonil amino, un alquil C_1-C_6 sulfonilamino no sustituido o sustituido y carbamato. Preferiblemente R^1 es H.

R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, acilo, amino, un alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido, un alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 carboxi no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 acilo no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 alcóxicarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C_1-C_6 aminocarbonilo no

sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ aciloxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ acilamino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ ureido no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ carbamato no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ amino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ alcoxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfanilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfinilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfonilaminoarilo no sustituido o sustituido, un arilo no sustituido o sustituido, un heteroarilo no sustituido o sustituido, un cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ arilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquenil C₂-C₆ arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquinil C₂-C₆ arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, carboxi, ciano, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo y sulfonilo. Preferiblemente R² es H. En una modalidad específica R¹ y R² son ambos H.

G se selecciona del grupo que consiste de un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un alquilo C₁-C₆ arilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquenil C₂-C₆ arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquinil C₂-C₆ arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano, acilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y una porción sulfonilo.

En una modalidad preferida, G se selecciona del grupo que consiste de un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano y un grupo funcional sulfonilo sustituido o no sustituido.

En otra modalidad preferida, G se selecciona del grupo que consiste de un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, que incluye propilo y metilo; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆ y alquil C₁-C₆ arilo, que incluye fenil metilo.

5 En otra modalidad preferida, G se selecciona del grupo que consiste de un grupo funcional sulfonilo opcionalmente sustituido, que incluye fenil sulfonilo, 4-metilfenil sulfonilo, metil sulfonilo, etil sulfonilo, 6-cloropiridina-3-sulfonilo, metil éster-3-sulfonilo de ácido tiofeno-2-carboxílico, 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo, 3-clorofenil sulfonilo, 2-clorofenil sulfonilo, quinolino-8-sulfonilo, bifenil-2-sulfonilo, piridina-3-sulfonilo, un grupo ciano y un alcoxi C₁-C₆ sustituido o no
10 sustituido.

En una modalidad G es un grupo funcional sulfonilo de la fórmula -SO₂-R⁴, en por medio de la cual R⁴ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁-
15 C₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquilo C₁-C₆ carboxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ acilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ alcoxicarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ aciloxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ acilamino no
20 sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ ureido no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ carbamato no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ amino no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ alcoxi no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfanilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfinilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfonilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ sulfonilaminoarilo no
25 sustituido o sustituido, arilo, heteroarilo, un cicloalquil C₃-C₈ o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ arilo no sustituido o sustituido, un alquil C₁-C₆ heteroarilo no sustituido o sustituido, un alqueno C₂-C₆ arilo o heteroarilo no

sustituido o sustituido, un alquínil C_2-C_6 arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, carboxi, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , acilamino y sulfonilamino.

En una modalidad R^4 se selecciona del grupo que consiste de un arilo no sustituido o sustituido, un heteroarilo no sustituido o sustituido, un alquilo C_1-C_3 no sustituido o sustituido.

En una modalidad específica, X es S; Y es O; R^1 y R^2 son H; y A se selecciona del grupo que consiste de dioxolenilo, un piridinilo o un grupo funcional pirazinilo, preferiblemente un grupo funcional dioxolenilo y un piridinilo.

Los compuestos de la Fórmula (VII) se pueden obtener como mezcla del isómero E/Z o como isómeros E o isómeros Z esencialmente puros. El isomerismo E/Z se refiere preferiblemente al grupo funcional vinilo que enlaza el fenilo con el grupo funcional azolidinona. En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula (i) son isómeros Z.

En una modalidad, el inhibidor P13K se selecciona del grupo que consiste de:

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-2-cloro-bencenosulfonamida;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-amida de ácido etanosulfónico;

104

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-3-cloro-bencenosulfonamida;

5 (5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

Metil éster de ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenosulfamoil)-tiofeno-2-carboxílico;

10 (5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-amida de ácido 6-cloropiridin-3-sulfónico;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-amida de ácido quinolino-8-sulfónico;

15

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-bencenosulfonamida;

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-4-metil-bencenosulfonamida;

20

N-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-metanosulfonamida;

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno)-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno]-bencenosulfonamida;

25

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno)-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno]-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno)-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno]-
metanosulfonamida;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-amida de ácido bifenil-2-
5 sulfónico;

(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno)-amida de ácido piridino-
3-sulfónico;

10 Metil éster de ácido 3-(4-Oxo-5-quinolin-6-ilmetileno-tiazolidin-2-ilidenosulfamoil)-
tiofeno-2-carboxílico;

2-Cloro-N-(4-oxo-5-quinolin-6-ilmetileno-tiazolidin-2-ilideno)-bencenosulfonamida;

15 Ácido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilidenosulfamoil)-tiofeno-
2-carboxílico;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-4-oxo-tiazolidin-2-ilideno-cianamida;

20 5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-tiazolidino-2,4-diona 2-(O-metil-oxime);

4-Oxo-5-quinoxalín-6-ilmetileno-tiazolidin-2-ilideno-cianamida;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-2-bencilimino-tiazolidin-4-ona;

25

2-Bencilimino-5-quinolin-6-ilmetileno-tiazolidin-4-ona;

2-Propilimino-5-quinolin-6-ilmetileno-tiazolidin-4-ona;

5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetileno-2-propilimino-tiazolidin-4-ona;

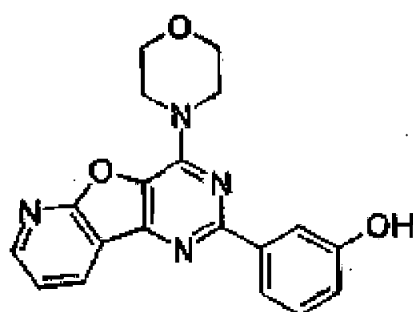
5-(4-Dimetilamino-quinazolin-6-ilmetileno)-2-metilamino-tiazol-4-ona.

5

La síntesis de compuestos de Fórmula (VII) se describe en detalle en la WO 05/011686 (Applied Research Systems, ARS Holding N.V.).

En otra modalidad el inhibidor P13K puede ser un compuesto como se muestra en la Fórmula (VIII) (WO 04/17950, Piramed):

10



15

(VIII).

La presente invención se ilustrará ahora por medio del ejemplo, que no pretende ser limitante de ninguna manera.

20

Ejemplos

Ejemplo 1: Modelos de endometriosis

25

El efecto de los inhibidores PI3K se evaluó tanto en modelos in vitro como in vivo de endometriosis. La eficacia del tratamiento de droga para inhibir la

endometriosis se probó en dos modelos *in vivo*, i) modelo de ratón desnudo y ii) el modelo de rata.

Ejemplo 1.1: Inducción de muerte celular en células endometriósicas

5

Se ha establecido bien que los tejidos glandular y estromal del implante del endometrio eutópico en sitios ectópicos conduce a la endometriosis. La supervivencia de los implantes ectópicos se debe a una muerte celular reducida (apoptosis) de estos implantes, y se presume que se debe a la expresión creciente de las sendas de señalización de la supervivencia de la célula. Las proteínas o los compuestos de moléculas pequeñas específicas que inducen la muerte celular específica de objetivo de las células endometriósicas ectópicas sin afectar el endometrio eutópico u otras células normales se podrían utilizar como un tratamiento para eliminar la endometriosis. A este respecto, examinamos el efecto del inhibidor-1 PI3K (5-Quinoxalin-6-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona) sobre su capacidad para inducir la muerte celular de las células endometriósicas (células 12Z), una célula endometriósica epitelial humana inmortalizada (Zeitvogel et al. 2001). Estas células crecen en cultivo y secretan citoquinas en respuesta al TNF α que se ha reportado como elevado en el fluido peritoneal de los pacientes endometriósicos. Las células 12Z se trataron con el inhibidor-1 PI3K durante 24h y se midió la muerte celular mediante tinte con violeta cristal. En razón a que los fluidos peritoneales contenían concentraciones elevadas de TNF α , el inhibidor también se probó en la presencia de esta citoquina. Las células muertas se separaron de la placa de cultivo de tejido y se lavaron durante el tinte con violeta cristal. La intensidad del color determinará la proporción de las células vivas presentes en la placa. El inhibidor-1 PI3K se probó en estas células y se encontró que reduce la cantidad de células vivas en el cultivo, sea solo o en la presencia de

108

TNFα. El EC50 del inhibidor se suministra en la Tabla 1. La proporción de la muerte celular inducida por el inhibidor fue mayor en la presencia del TNFα. El TNFα solo no tuvo efecto de viabilidad celular (datos no mostrados).

5 **Tabla 1:** Concentración del inhibidor-1 PI3K requirió inducir 50% de la muerte celular (EC50 en μM) de células endometriósicas humanas. Las células se incubaron con concentraciones variantes del inhibidor 1 solo o en la presencia de 15 ng/ml de TNFα durante 24 horas y se midió la viabilidad de las células utilizando tñido violeta cristal.

10

	Solo [μM]	+ TNFα [μM]
Inhibidor-1	>10	6.40

Eiemplo 1.2: Modelo de Ratón Desnudo

15

El tejido endometrial humano se inyectó en ratones desnudos ovariectomizados, para establecer la enfermedad (Bruner-Tran et al. 2002). En resumen, las biopsias endometriales obtenidas de voluntarios normales o de pacientes endometriósicos se cortó en pequeñas piezas y se cultivó en la presencia de estradiol durante 24h. Los tejidos tratados, se inyectaron subcutáneamente o intraperitonealmente en ratones desnudos ovariectomizados con implante de estradiol. A los 2-4 días de la inyección, se desarrollaron las lesiones endometriósicas ectópicas en los animales. El tratamiento con progesterona o inhibidor-1 PI3K se inició 10 días luego de la inyección del tejido. El compuesto se administró a una dosis de 10mg/kg y 30mg/kg/animal durante 28 días. El trabajo anterior utilizando estos modelos ha establecido que el tratamiento de la progesterona evita la progresión de la enfermedad, por lo tanto ésta se utilizó

20

25

como control. Luego de completar el tratamiento, los animales se sacrificaron, las lesiones desarrolladas del tejido transplantado se encontraron tanto en los sitios subcutáneos como intraperitoneales, fueron medidas (tanto en tamaño como en número).

5

La Tabla 2 de adelante, ilustra los resultados de los estudios llevados a cabo en ratones desnudos. El inhibidor PI3K a una dosis de 10mg/kg y 30mg/kg fue efectiva en regresar la enfermedad establecida en 53% y 80% respectivamente comparado con el tratamiento con progesterona. El tamaño de la lesión media también se redujo en 10% y 30% respectivamente mediante el tratamiento. Estos resultados son significativos, en razón a que el modelo mide el crecimiento/regresión del tejido endometrial humano y tiene así una relevancia directa para tratar la enfermedad humana. El tratamiento del inhibidor PI3K no tuvo efecto en el peso y tamaño uterino de los animales.

10

15

Tabla 2: Efectos del inhibidor-1 PI3K sobre la regresión de las lesiones endometriósicas en el modelo de ratón desnudo de xenoinjerto.

Tratamiento	Lesión (% Progesterona) Comparado con el grupo tratado con progesterona	Tamaño de la lesión
Inhibidor-1 PI3K 10 mg/kg x 28 días	53% de disminución	10% de disminución
Inhibidor-1 PI3K 30 mg/kg x 28 días	80% de disminución	30% de disminución

20

Ejemplo 1.3: Modelo de rata

(10)

La endometriosis se indujo en las ratas como se describió anteriormente (D'Antonio et al 2000). En resumen, los fragmentos córneos uterinos antólogos se transplantaron sobre la superficie interna de la pared abdominal en la rata. Tres semanas luego del trasplante, se midió el tamaño y la viabilidad del tejido injertado. Una semana después de la confirmación de la unión del tejido, se iniciaron los tratamientos. El grupo de control recibió el vehículo, el inhibidor-1 PI3K se administró oralmente (po) a una dosis única de 30 mg/kg por día. El tratamiento con el inhibidor se condujo durante nueve días, los animales se anestesiaron 2 horas luego del último tratamiento y se recolectaron muestras de sangre. Se midió el área superficial de los focos similares a endometriosis. Los focos similares a endometriosis se removieron para histología.

El inhibidor-1 indujo significativamente la regresión (64%) de las lesiones endometriósicas establecidas. El tratamiento con antide (para comparación) originó el 94% de regresión (datos no mostrados). Estos resultados provenientes de modelos *in vitro* e *in vivo* sugieren una actividad importante de la molécula directamente sobre el tejido endometriósico. Otra distinción importante del modelo es que los tejidos miometrial y endometrial intactos son resectados quirúrgicamente en los animales experimentales.

Tomados juntos los resultados provenientes de los estudios *in vitro* y estos dos en sistemas de modelo muestran que los inhibidores de quinasa, cuya senda PI3K objetivo son agentes efectivos para el tratamiento de la endometriosis.

Lista de Referencia

Bruner-Tran et al. (2002) Ann NY Acad Sci., 955:328-339

111

Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657

D'Antonio et al. (2000) J. Reprod Immunol. 48:81-98

5

Dawood, M.Y et al. (1993) Int. J. Gynaecol. Obstet. 40 (Suppl.), 29-42

Giudice et al. (2004) Lancet 364, 1789-99

Kyama et al. (2003) Reprod Biol Endocrinol.1, 123

10

Vanhaesebroeck et al., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602

Waller et al. (1993) Fertil. Steril. 59, 511-515

Zeitvogel et al. (2001) Am. J. Pathol. 159 1839-52

15

EP 160,699

EP 211,894

20 EP 322,438

WO 04/17950

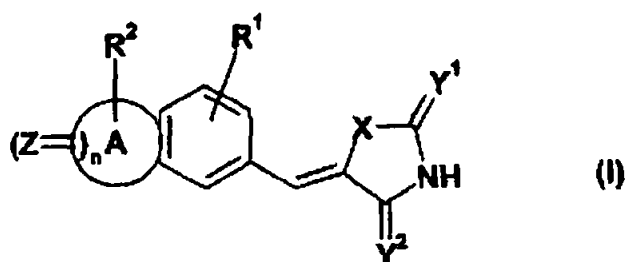
WO 04/007491

25

WO 05/011686

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar y/o prevenir endometriosis en un individuo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PI3K.
2. El método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor PI3K se administra en combinación con un supresor hormonal.
3. El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde dicho supresor hormonal se selecciona del grupo que consiste de un antagonista GnRH, agonista GnRH, inhibidor de aromatasa, modulador del receptor de progesterona y un modulador del receptor de estrógeno.
4. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho inhibidor PI3K se administra solo o en combinación con drogas para el tratamiento de la infertilidad relacionada con la endometriosis.
5. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a la Fórmula (I):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diaestereómeros y sus formas de racemato, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de éstos, en donde

5

A es un grupo heterocíclico o carbocíclico de 5-8 miembros, en donde dicho grupo carbocíclico se puede fusionar con arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10

X es S, O o NH;

Y¹ y Y² son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de S, O o NH;

15

Z es S u O; y

20

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, CN, carboxi, acilo, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxi, alquil C₁-C₆ carboxi, alquil C₁-C₆ aciloxi, alquil C₁-C₆ alcoxi, alcóxicarbonilo, alquil C₁-C₆ alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁-C₆ aminocarbonilo, acilamino, alquil C₁-C₆ acilamino, ureido, alquil C₁-C₆ ureido, amino, alquil C₁-C₆ amino, amonio, sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₆ sulfinilo, sulfanilo, alquil C₁-C₆ sulfanilo, sulfonilamino, alquil C₁-C₆ sulfonilamino y carbamato.

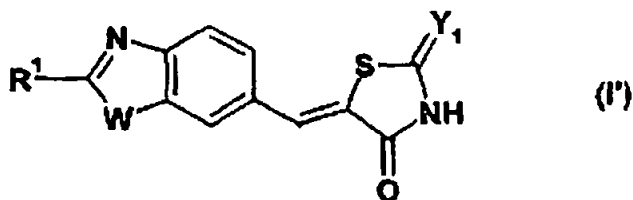
25

R² se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, acilo, amino, alquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆ carboxi, alquil

C₁-C₆ acilo, alquil C₁-C₆ alcoxycarbonilo, alquil C₁-C₆ aminocarbonilo, alquil C₁-C₆ aciloxi, alquil C₁-C₆ acilamino, alquil C₁-C₆ ureido, alquil C₁-C₆ amino, alquil C₁-C₆ alcoxi, alquil C₁-C₆ sulfanilo, alquil C₁-C₆ sulfinilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilaminoarilo, arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ arilo, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, carboxi, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, alquil C₁-C₆ carbamato, sulfonilamino, sulfanilo y sulfonilo; y

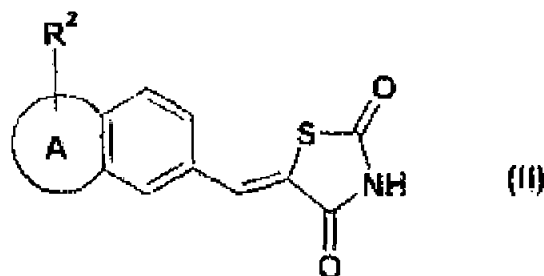
n es 0, 1 o 2;

6. El método de acuerdo a la reivindicación 5, en donde Y¹ y Y² son ambos O.
7. El método de acuerdo a la reivindicación 5 o 6, en donde n es 1 o 2; y R¹ y R² son ambos H.
8. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde X es S; Y¹ y Y² son ambos O; R¹ y R² son como se definió anteriormente y n es 0.
9. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a la fórmula (I'):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas , ópticamente activas como enantiómeros, diaestereómeros y sus formas de racemato, así como también sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos de éstos, en donde R^1 , Y^1 son como se definió anteriormente, y W se selecciona de O, S, $-NR^3$ en donde R^3 es H o un grupo alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido.

10. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a la Fórmula (II):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diaestereómeros y sus formas de racemato, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de éstos, en donde

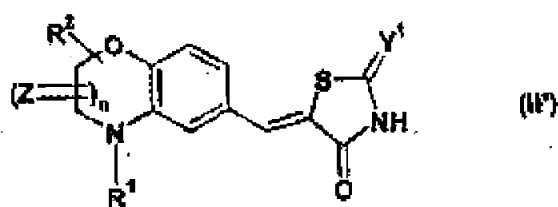
A se selecciona del grupo que consiste de dioxol, dioxina, dihidrofurano, (dihidro)furanilo, (dihidro)oxazinilo, piridinilo, isooxazolilo, oxazolilo, (dihidro)naftenilo, pirimidinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo,, tiadiazolilo y oxadiazolilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, acilo, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 carboxi, alquil

116

C₁-C₆ acilo, alquil C₁-C₆ alcoxicarbonilo, alquil C₁-C₆ aminocarbonilo, alquil C₁-C₆ aciloxi, alquil C₁-C₆ acilamino, alquil C₁-C₆ ureido, alquil C₁-C₆ carbamato, alquil C₁-C₆ amino, alquil C₁-C₆ alcoxi, alquil C₁-C₆ sulfanilo, alquil C₁-C₆ sulfinilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilaminoarilo, arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ arilo, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, carboxi, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo y sulfonilo.

11. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a la Fórmula (II'):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diaestereómeros y sus formas de racemato, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de éste, en donde:

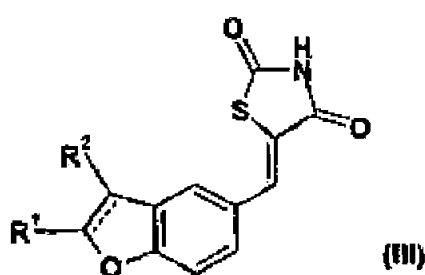
Z, Y¹, R¹, R² son como se definió anteriormente, n es 0 o 1.

12. El método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde Y¹ es O.

13. El método de acuerdo a la reivindicación 11 o reivindicación 12, en donde R¹ se selecciona en el grupo que consiste de alquil C₁-C₆, alquil

C₁-C₆ arilo, arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆, arilo, alquenil C₂-C₆ arilo y alquinil C₂-C₆ arilo.

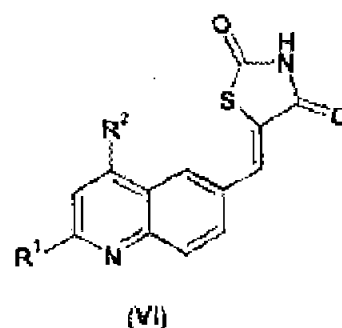
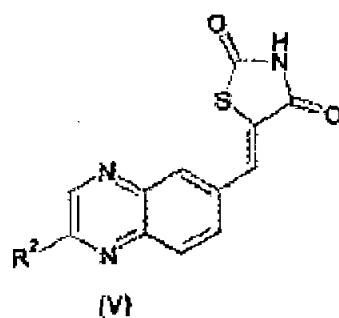
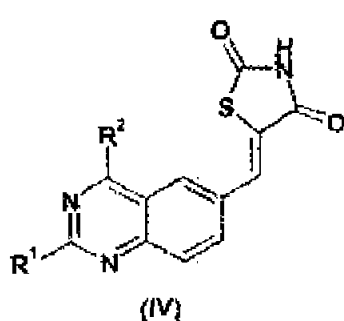
14. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a la Fórmula (III):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diaestereómeros y sus formas de racemato, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de éstos, en donde:

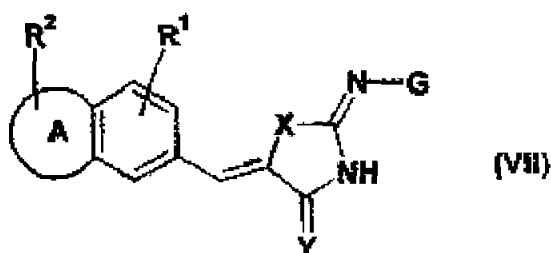
R¹ y R² son como se definió anteriormente.

15. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las Fórmulas (IV), (V) y (VI):



16. El método de acuerdo a la reivindicación 15, en donde dicho inhibidor PI3K es 5-Quinoxalin-6-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona.

5 17. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto de acuerdo a la Fórmula (VII):



Así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diaestereómeros y sus formas de racemato, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de éstos, en donde

A es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un grupo carbocíclico que se puede fusionar con un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo, o un heterocicloalquilo;

X es S, O o $-NR^3$;

Y es S u O;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, CN, carboxi, acilo, alcoxi C_1-C_6 , halógeno, hidroxí, aciloxi, alquil C_1-C_6 carboxi, alquil C_1-C_6 aciloxi, alquil C_1-C_6 alcoxi, alcoxycarbonilo, alquil C_1-C_6 alcoxycarbonilo,

aminocarbonilo, alquil C₁-C₆ aminocarbonilo, acilamino, alquil C₁-C₆ acilamino, ureido, alquil C₁-C₆ ureido, amino, alquil C₁-C₆ amino, amonio, sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, sulfanilo, alquil C₁-C₆ sulfanilo, sulfonilamino, alquil C₁-C₆ sulfonilamino y carbamato.

R² se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, acilo, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆ carboxi, alquil C₁-C₆ acilo, alquil C₁-C₆ alcóxicarbonilo, alquil C₁-C₆ aminocarbonilo, alquil C₁-C₆ aciloxi, alquil C₁-C₆ acilamino, alquil C₁-C₆ ureido, alquil C₁-C₆ carbamato, alquil C₁-C₆ amino, alquil C₁-C₆ alcoxí, alquil C₁-C₆ sulfanilo, alquil C₁-C₆ sulfinilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heteroarilo, alquenil C₂-C₆ arilo o heteroarilo, alquinil C₂-C₆ arilo o heteroarilo, carboxi, ciano, hidroxí, alcoxí C₁-C₆, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo y sulfonilo;

G se selecciona del grupo que consiste de alcoxí C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆ arilo, ciano y un grupo funcional sulfonilo; y

R³ es H o alquilo C₁-C₆.

18. El método de acuerdo a la reivindicación 17, en donde A se selecciona del grupo que consiste de 2H-(benzo-1,3-dioxolanil), 2H, 3H-benzo-1,4-dioxanil, 2,3-dihidrobenzofuranilo, antraquinonilo, 2,2-difluorobenzo-1,3-

no

dioxolenilo, 1,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, 4-metil-2H-benzo-1,4-oxazin-3-onilo, piridinilo, pirazinilo, 4-metil-2H y 3H-benzo-1,4-oxazinilo.

- 5 19. El método de acuerdo a la reivindicación 17 o 18, en donde A es dioxolenilo o un grupo funcional piridinilo.
20. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde R^1 y/o R^2 son H.
- 10 21. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en donde G se selecciona del grupo que consiste de alcoxi C_1-C_6 , ciano o un grupo funcional sulfonilo.
- 15 22. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, G es un grupo funcional sulfonilo de la fórmula $-SO_2-R^4$, por medio del cual R^4 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 carboxi, alquil C_1-C_6 acilo, alquil C_1-C_6 alcoxycarbonilo, alquil C_1-C_6 aminocarbonilo, alquil C_1-C_6 aciloxi, alquil C_1-C_6 acilamino, alquil C_1-C_6 ureido, alquil C_1-C_6 carbamato, alquil C_1-C_6 amino, alquil C_1-C_6 alcoxi, alquil C_1-C_6 sulfanilo, alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo, alquil C_1-C_6 sulfonilaminoarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 arilo, alquil C_1-C_6 heteroarilo, alquenil C_2-C_6 arilo o heteroarilo, alquinil C_2-C_6 arilo o heteroarilo, carboxi, hidroxí, alcoxi C_1-C_6 , acilamino y
- 20
- 25 sulfonilamino.

23. El método de acuerdo a la reivindicación 22, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo y alquilo C_1-C_6 .

5 24. El método de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en donde X es S; Y es O; R^1 y R^2 son H y A es un grupo funcional dioxolenilo o piridinilo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor PI3K, un supresor hormonal y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

26. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 25, en donde dicho supresor hormonal se selecciona del grupo que consiste de un antagonista GnRH, un agonista GnRH, un inhibidor de aromatasa, un modulador del receptor de progesterona y un modulador del receptor de estrógeno.

15

27. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 25 o 26, en donde dicho inhibidor PI3K es un compuesto como se definió por una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 24.

20

28. La composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde dicho inhibidor PI3K es 5-Quinoxalin-6-ilmetileno-tiazolidina-2,4-diona.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P15/00 A61K31/00 A61K31/497

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/048525 A (GENENTECH, INC) 10 June 2004 (2004-06-10) page 52 - pages 31-36; claims 1,20	1-28
X	WO 2004/006916 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING NV; DE LUCA, GIAMPIERO) 22 January 2004 (2004-01-22) pages 3,124; claims 2,18 page 4, line 14	1-28
X	WO 2004/007491 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V; RUECKLE, THOMAS; JIANG, XULI) 22 January 2004 (2004-01-22) cited in the application page 8; claims	1-28

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2007

Date of mailing of the international search report

28/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5018 Paterlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Blott, Catherine

123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033679

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/011686 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.; RUECKLE, THOMAS; SHAW, JEFFR) 10 February 2005 (2005-02-10) page 1; claims	1-28
X	WO 2004/056820 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; GOGLIOTTI, ROCCO, DEAN; MUCCIOLI, KERI, LY) 8 July 2004 (2004-07-08) page 36, line 23; claims page 1, lines 25,26	25-28
X	US 2004/180106 A1 (THEOHARIDES THEOHARIS C [US]) 16 September 2004 (2004-09-16) paragraph [0034]; claim 25	1-28
X	US 2004/087613 A1 (MOLMENTI ERNESTO P [US]) 6 May 2004 (2004-05-06) paragraph [0026]	1-24
A	GIUDICE ET AL: "Endometriosis" LANCET THE, LANCET LIMITED, LONDON, GB, vol. 364, no. 9447, 13 November 2004 (2004-11-13), pages 1789-1799, XP005106785 ISSN: 0140-6736 the whole document	1-28
P,X	MATSUZAKI ET AL: "DNA microarray analysis of gene expression in eutopic endometrium from patients with deep endometriosis using laser capture microdissection" FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, US, vol. 84, October 2005 (2005-10), pages 1180-1190, XP005100191 ISSN: 0015-0282 abstract page 1189, column 2	1-28
P,X	WO 2005/112935 A (VANDERBILT UNIVERSITY; ICOS CORPORATION; HALLAHAN, DENNIS; HAYFLICK, J) 1 December 2005 (2005-12-01) claims 15,26	1-28
P,X	WO 2006/010628 A (CREABILIS THERAPEUTICS S P A [IT]; BIO3RES SRL [IT]; FUMERO SILVANO [I]) 2 February 2006 (2006-02-02) pages 1,22, lines 26-32; claim 1 page 11, lines 20,21	1-24
	-/--	

124

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2006/033679

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	"Abstracts Presented for the Thirty-Seventh Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists" GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 101, no. 1, April 2006 (2006-04), pages S2-S177, XP005300933 ISSN: 0090-8258 page S160, paragraph 373	1-24

125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/033679

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

126

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/033679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004048525 A	10-06-2004	AU 2003295798 A1 CA 2506320 A1 EP 1572972 A2 JP 2006516117 T	18-06-2004 10-06-2004 14-09-2005 22-06-2006
WO 2004006916 A	22-01-2004	AU 2003255529 A1 CA 2489779 A1 JP 2006500327 T US 2005222225 A1	02-02-2004 22-01-2004 05-01-2006 06-10-2005
WO 2004007491 A	22-01-2004	AU 2003255528 A1 BR 0312650 A BR 0312752 A CA 2493843 A1 CN 1681811 A HR 20041207 A2 JP 2005538188 T MX PA05000453 A YU 115904 A	02-02-2004 03-05-2005 26-04-2005 22-01-2004 12-10-2005 30-04-2005 15-12-2005 23-03-2005 15-12-2006
WO 2005011686 A	10-02-2005	AU 2004260836 A1 CA 2531140 A1 JP 2007500171 T US 2007021447 A1	10-02-2005 10-02-2005 11-01-2007 25-01-2007
WO 2004056820 A	08-07-2004	AU 2003303231 A1 BR 0317572 A CA 2510851 A1 EP 1581529 A1 JP 2006512357 T MX PA05006742 A	14-07-2004 22-11-2005 08-07-2004 05-10-2005 13-04-2006 08-09-2005
US 2004180106 A1	16-09-2004	NONE	
US 2004087613 A1	06-05-2004	NONE	
WO 2005112935 A	01-12-2005	CA 2566436 A1 EP 1750714 A1	01-12-2005 14-02-2007
WO 2006010628 A	02-02-2006	NONE	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Steven, G.
Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.
530 Virginia Road
P.O. Box 9133
Concord, Massachusetts 01742-9133
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2007 (27.09.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 3608.1004002 PCT	
International application No. PCT/US2006/033679	International filing date (day/month/year) 28 August 2006 (28.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V. Pietermaai 15 Curacao Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No. +599-9-433-5000	
	Facsimile No. +599-9-461-3395	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address LABORATOIRES SERONO S.A. Zone Industrielle de L'ourietta CH-1170 Aubonne Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No. +599-9-433-5000	
	Facsimile No. +599-9-461-3395	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been recorded as applicant for all designated States except the United States of America.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Bentobbal Ryad e-mail pct06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/033879

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Steven, G.
Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.
530 Virginia Road
P.O. Box 9133
Concord, Massachusetts 01742-9133
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
17 January 2008 (17.01.2008)Applicant's or agent's file reference
3608.1004002 PCTInternational application No.
PCT/US2006/033879

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
28 August 2006 (28.08.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

LABORATOIRES SERONO S.A.
Zone Industrielle de L'ourietta
CH-1170 Aubonne
SwitzerlandState of Nationality
CHState of Residence
CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

LABORATOIRES SERONO S.A.
Centre Industriel
CH-1267 Coinsins
SwitzerlandState of Nationality
CHState of Residence
CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Change of address of LABORATOIRES SERONO, SA. (Aubonne) due to the fusion with LABORATOIRES SERONO SA (Coinsins).

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Descloux Sylvaine

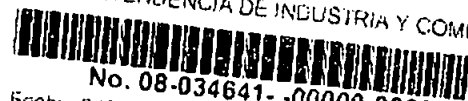
Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034641- -00000-0000

Fecha: 2008-04-07 16:54:00

Tra. 11 PATENTE(Y)

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eva 378 FASE NACIONAL
Folios. 130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

JIT : 900174029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,421
FECHA : MARZO 17 DE 2008

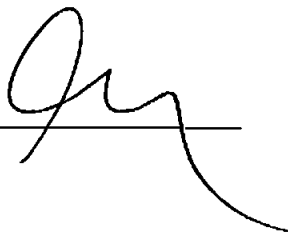
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			23101	17/03/2008	49,918,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 16336- 841- 003-7

131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034641- -00000-0000

Fecha: 2008-04-07 16:54:06 Dep. 2020 NUCREACION
Tra. 11 PATENTE/II Evt. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Fojos. 130



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

07 ABR. 2008

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

137

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATOIRES SERONO S.A.

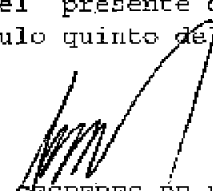
REFERENCIA	Radicación No.	8 34641
	Solicitud internacional	PCT/US2006/033679
	Fecha inicio fase nacional	07/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	59364

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 MAYO 2008
adpall