



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 933**

51 Int. Cl.:

C07D 215/42 (2006.01)	C07D 239/94 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 495/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01925981 .1**

96 Fecha de presentación : **26.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1277738**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

54 Título: **Derivados de heteroarilo condensados.**

30 Prioridad: **27.04.2000 JP 2000-128472**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73 Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP
LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH y
IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY
LIMITED

72 Inventor/es: **Hayakawa, Masahiko;**
Kaizawa, Hiroyuki;
Moritomo, Hiroyuki;
Kawaguchi, Ken-Ichi;
Koizumi, Tomonobu;
Yamano, Mayumi;
Matsuda, Koyo;
Okada, Minoru y
Ohta, Mitsuaki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de Heteroarilo condensados

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de heteroarilo condensados que son útiles como medicamentos, más particularmente como inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y agentes carcinoestáticos.

10 Antecedentes de la invención

El fosfatidilinositol (en lo sucesivo en este documento abreviado "PI") es uno de los componentes fosfolipídicos de la membrana celular. En los últimos años se ha demostrado que el PI también desempeña una función importante en la transducción de señales intracelulares. Se reconoce bien en la técnica que especialmente el PI (4,5) bifosfato (PI(4,5)P2) se degrada en diacilglicerol e inositol (1,4,5) trifosfato por fosfolipasa C para inducir la activación de la proteína quinasa C y la inmovilización del calcio intracelular, respectivamente [M. J. Berridge et al., Nature, 312, 315 (1984); Y Nishizuka, Science, 225, 1365 (1984)].

Volviendo a los últimos 1980, se descubrió que la PI3K era una enzima que fosforilaba la posición 3 del anillo inositol del fosfatidilinositol [D. Whitman et al., Nature, 332, 664 (1988)].

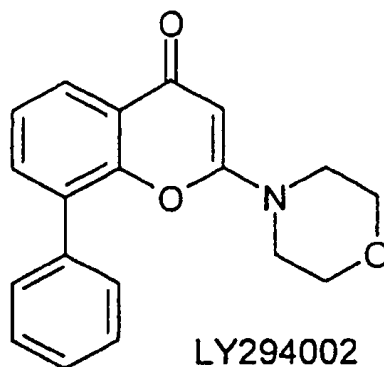
Originalmente se consideró que la PI3K era una sola enzima en el momento en que se descubrió PI3K. Recientemente se ha aclarado que en la PI3K existe una pluralidad de subtipos. Se han identificado actualmente tres clases principales de PI3K basándose en su especificidad hacia el sustrato *in vitro* [B. Vanhaesebroeck, Trend in Biol. Sci., 22, 267 (1997)].

Los sustratos para las PI3K de clase I son PI, PI(4)P y PI(4,5)P2. En estos sustratos, PI(4,5)P2 es el sustrato más ventajoso en células. Las PI3K de la clase I se dividen adicionalmente en dos grupos, la clase Ia y la clase Ib, de acuerdo con su mecanismo de activación. Las PI3K de la clase Ia, que incluye los subtipos p110 α , p110 β y p110 δ de la PI3K se activan en el sistema de tirosina quinasa. La PI3K de la clase Ib es un subtipo p110 γ activado por un receptor acoplado a proteína G.

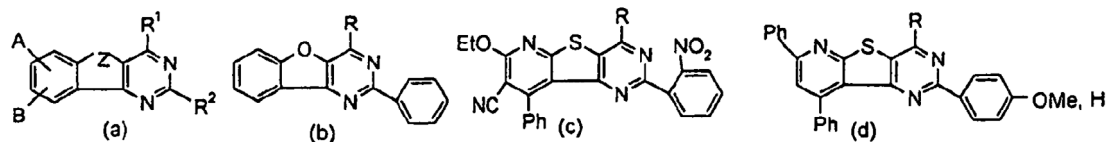
Se sabe que PI y PI(4)P son sustratos para las PI3K de clase II pero PI(4,5)P2 no es un sustrato para las enzimas de esta clase. Las PI3K de clase II incluyen subtipos C2 α , C2 β y C2 γ de PI3K, que se caracterizan por contener dominios C2 en el extremo C, lo que implica que su actividad se regulará por iones calcio. El sustrato para las PI3K de clase III es solamente PI. Aún no se ha aclarado ningún mecanismo para la activación de las PI3K de clase III. Como cada subtipo tiene su propio mecanismo para la actividad de regulación, se considera que los subtipos respectivos se activaran dependiendo de su estímulo respectivo específico para cada uno de ellos.

Hasta ahora, en los subtipos de la PI3K, el subtipo de la clase Ia se ha investigado más ampliamente. En este documento, los tres subtipos de la clase Ia son dímeros de un subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa y 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a restos de tirosina fosforilados por receptores del factor de crecimiento con una actividad tirosina quinasa o productos oncogénicos por lo que inducen la actividad de PI3K de la seguridad catalítica p110. Por lo tanto, se considera que los subtipos de la clase Ia están asociados con la proliferación celular y carcinogénesis. Adicionalmente, los subtipos de la PI3K de clase Ia se unen al oncogén ras activado para expresar su actividad enzimática. Se ha confirmado que el oncogén ras activado se encuentra presente en muchos cánceres, lo que sugiere una función de las PI3K de clase Ia en la carcinogénesis.

Como se ha explicado anteriormente, se espera que los inhibidores de la PI3K sean un nuevo tipo de medicamentos útiles contra trastornos de proliferación celular, especialmente como agentes carcinoestáticos. Como inhibidores de la PI3K se conocen la wortmanina [H. Yano et al., J. Biol. Chem., 263, 16178 (1993)] y LY294002 [J. Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269, 5241 (1994)] que se representan por la fórmula a continuación. Sin embargo, se desea el desarrollo de inhibidores de PI3K que tengan una actividad inhibidora más fuerte del crecimiento de células cancerosas.



La Patente Japonesa KOKAI (abierta a inspección pública) N° 6-220059 describe derivados heteroarilo condensados mostrados por la fórmula (a) a continuación que posee una actividad para reducir el nivel de glucosa en sangre. Adicionalmente, los compuestos mostrados por la fórmula (b) y la fórmula (c) a continuación se describen en Indian J. Chem., Sect. B (1993), 32B (9), 965-8 y J. Heterocycl. Chem. (1992), 29 (7), 1693-702, respectivamente. Además, en Al-AzharBull. Sci. (1992), 3(2), 767-75 describe un compuesto mostrado por la fórmula (d) a continuación. Sin embargo, ninguna de estas publicaciones de la técnica anterior describe ni sugiere la actividad inhibiendo la PI3K.



En la fórmula (a) anterior, Z es O, S o N-R⁰, R¹ es un amino que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, etc.; R² es ciano, un amino que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido y con respecto al resto de sustituyentes, véase la memoria descriptiva de la patente. En la fórmula (b) y (c), anterior, R es un amino o un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno (sustituido).

El documento WO98/23613 describe derivados de pirimidina condensados, tal como derivados de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, que tienen una actividad inhibidora del receptor de tirosina quinasa y que son útiles como agentes carcinoestáticos, en el que los derivados de pirimidina condensados tienen en su cuarta posición un amino sustituido por heteroarilo particular, amino sustituido por fenilo o indol-1-ilo y no tienen sustituyente en su segunda posición.

Entre los compuestos mostrados por la fórmula general (I), en la que el anillo "A" es un anillo mostrado en (b), se conocen los siguientes compuestos;

- (1) En Ann. Pharm. Fr. (1974), 32(11), 575-9, se describe 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidina como un compuesto que tiene actividades antiinflamatorias y espasmolíticas,
- (2) En Chem. Pharm. Bull. (1976), 24(9), 2057-77, se describe 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-7(1H)-ona como un compuesto que tiene una actividad diurética,
- (3) En Khim.-Farm. Zh. (1993), 7(7), 16-19 y en Khim. Geterotsiki. Soedin. (1971), 7(3), 418-20, se describe 4-(4-morfolinil)-2-fenil-6-quinazolinol y 6-metoxi-4-(4-morfolinil)-2-fenilquinazolina como compuestos que tienen una actividad antibiótica,
- (4) En el documento WO2000/41697 se describe 2,4-diamino-6-fenil-8-piperidinopirimidino[5,4-d]pirimidina como un compuesto que tiene efectos de prevención y de tratamiento de isquemia cerebral,
- (5) En el documento WO99/32460 se describen, como fármacos cardiovasculares, compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento, en el que B es un anillo de benceno, W es N, n es 2 ó 3, todos los R¹ existentes representan -OMe, y R^{4b} es un fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de un halógeno, NO₂, un alquilo inferior, -O-un alquilo inferior, un alquilo inferior halogenado y -CONRaRc,
- (6) En el documento BE841669 se describen, como antiparasitarios, compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento en el que B es un anillo de benceno, W es N, n es 1, R¹ es un halógeno o un alquilo inferior y R^{4b} es (un imidazolilo que puede tener uno o más sustituyentes),
- (7) En el documento WO99/43682 se describen, como agentes anti-ansiedad, compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento en el que B es un anillo de tiofeno y W es CH,
- (8) En las Patentes Japonesas KOKAI (abiertas a inspección pública) N° 62-10085 y 61-158983, se describen compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento en los que B es un anillo de imidazol y W es N, en el que los compuestos tienen una actividad inflamatoria, una actividad inhibidora de agregación plaquetaria, etc.,
- (9) En los documentos US 3.873.545 y Act Pol. Pharm. (1994), 51(4-5), 359-63, se describen compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento en el que B es un anillo de piridina y R⁴ es un

fenilo no sustituido, un piridilo no sustituido o un alquileo inferior (un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes), en el que los compuestos tienen una actividad espasmolítica, diurética o hipotensiva,

(10) En el documento US 2.940.972 se describen compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento, en el que B es un anillo de pirazina y R^{4b} es un fenilo no sustituido o un bencilo, en el que los compuestos tienen una actividad dilatadora coronaria o sedante,

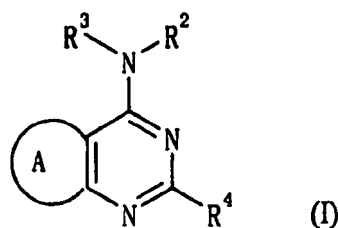
(11) En el documento US 3.753.981 y en la publicación de patente alemana N° 2.140.280, se describen compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento, en el que B es un anillo benceno y R^{4b} es un estirilo o 2-(5-nitro-2-furil)vinilo, en el que los compuestos tienen una actividad antiinflamatoria o antibiótica, y

(12) En el documento Eur. J. Med. Chem. (1996), 31(5), 417-425, se describen compuestos de fórmula general (Ib) descritos en lo sucesivo en este documento, en el que B es un anillo de benceno, W es CH y R^2 y R^3 están unidos entre sí por un átomo de N adyacente para formar -(piperidinilo que puede tener uno o más sustituyentes) o -(piperazinilo que puede tener uno o más sustituyentes), como compuestos que actúan como ligandos de receptores de benzodiacepina, el documento US 4.560.692 los describe como los que tienen una actividad espasmolítica y ataráctica y la Patente Japonesa KOKAI (abierta a inspección pública) N° 2-129169 los describe como los que tienen una actividad inhibiendo la lipoperoxidación.

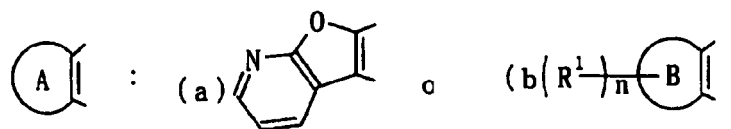
Adicionalmente, los compuestos de fórmula general (Ib), descritos en lo sucesivo en este documento, en la cual B es un anillo de piridina y n es 0, se describen en la patente japonesa KOKAI (abierta a inspección pública) N° 51-138689 (agentes antiparasitarios), patente japonesa KOKAI (abierta a inspección pública) N° 56-120768 (un componente colorante para materiales de registro termosensible), Antimicrob. Agents Chemother., (1975), 8 (2), 216-19 (una actividad antibacteriana), Cancer Res. (1975), 35 (12), 3611-17 (una actividad mutagénica), CA 64: 19608c, Collect. Czech. Chem. Commun., (1994), 59 (6), 1463-6, US 5.304.554 (una actividad anti-VIH), Chem. Pharm. Bull., (1982), 30(6), 1974-9 y J. Heterocycl. Chem. (1980), 17(5), 1029-34. Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores enseñan ni tan siquiera sugieren la actividad inhibidora de PI3K ni la actividad carcinoestática.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han realizado intensas investigaciones sobre compuestos con actividad inhibidora de PI3K. Como resultado, se ha descubierto que nuevos derivados de heteroarilo condensados tienen una excelente actividad inhibidora de PI3K así como una actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas. Basándose en este hallazgo, se ha descubierto que los derivados de heteroarilo condensados podrían ser excelentes inhibidores de PI3K y agentes antitumorales. De esta manera, se ha llevado a cabo la presente invención. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso como inhibidores de PI3K o agentes antitumorales, que comprenden un derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula general (I) a continuación o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable:



en la que



B representa un anillo de benceno, o un anillo de piridina, pirazina o tiofeno;

R^1 representa -alquilo C_{1-6} , -alqueno de hasta 6 átomos de carbono, -alquino de hasta 6 átomos de carbono, -cicloalquilo C_{3-8} , -arilo C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un halógeno, - NO_2 , -CN, -un alquilo C_{1-6} halogenado, -ORb, -SRb, - SO_2 -Rb, -SO-Rb, -COORb, -CO-Rb, -CONRaRb, - SO_2 NRaRb, -NRaRb, -NRa-CORb, -NRa- SO_2 Rb, -O-CO-NRaRb o -NRaCO-COORb, -CO-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de

nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -CONRa-alquilenilo C₁₋₆-ORb, -CONRa-alquilenilo C₁₋₆-NRbRc, -O-alquilenilo C₁₋₆-ORb, -O-alquilenilo C₁₋₆-O-C-, 5 alquilenilo-ORb, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -O-alquilenilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRC-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -NRC-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -N(alquilenilo C₁₋₆-NRaRb)₂, -CONRa-ORb, -NRa-CO-NRbRc o -OCORb;

el Grupo A comprende -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquilenilo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -OR, -O-un alquilo C₁₋₆ halogenado, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRR', -O-alquilenilo C₁₋₆-OR, -O-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRR', -NR"-alquilenilo C₁₋₆-NRR', -NR'-alquilenilo C₁₋₆-OR, -NR-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRSO₂-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ y -cicloalquilenilo C₃₋₈;

R, R' y R", que pueden ser iguales o diferentes, representan H o alquilo C₁₋₆;

R² y R³ se combinan junto con el átomo de N adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno como -NR²R³ seleccionado entre un grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, piperidino y morfolino, y que puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -OH, =O y -alquilo C₁₋₆;

cada uno de Ra y Re, que pueden ser iguales o diferentes, representa -H o -alquilo C₁₋₆;

Rb representa -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A;

n representa 0, 1, 2 ó 3, mientras que n representa 1, 2 ó 3 cuando B representa un anillo de benceno;

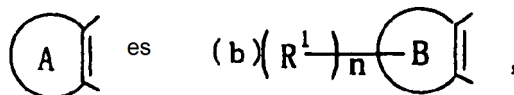
R⁴ representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono-arilo C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono-arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -cicloalquilenilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono -cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenilo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico en el que dicho heteroarilo monocíclico está condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo C₁₋₆-un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, o -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono-un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico en el que dicho heteroarilo monocíclico está condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴;

el Grupo A⁴ comprende a): -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquilenilo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -O-alquilo C₁₋₆ halogenado, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO_{μ2}NRR', -Cic o -Alp-Cic, en los que Alp representa alquilenilo C₁₋₆, alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono o alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, y Cic representa arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; o cicloalquilenilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A,

b): -NR-E-F, en el que E representa -CO-, -COO-, -CONR'-, -SO₂NR' - o -SO₂-; F representa -Cic o -alquilo C₁₋₆, alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono o alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -un halógeno, -NO₂, -CN, -OR, -O-Ci₆ alquilenil-NRR', -O-Ci₆ alquilenil-OR, -SR, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRR', -N'R'-alquilenil C₁₋₆-OR, -NR"-alquilenil C₁₋₆-NRR' y -Cic y c): -Z-R', -Z-Cic, -Z-Alp-Cic, -Z-Alp-Z'-R' o -Z-Alp-Z'-Cic, en los que cada uno de Z y Z', que pueden ser iguales o diferentes, representa independientemente O, S o NR;

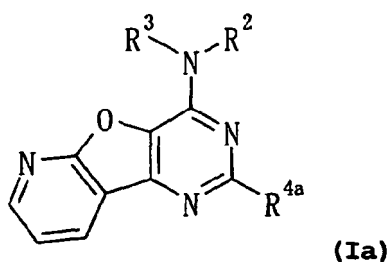
con la condición de que cuando



R² y R³ forman -NR²R³ que es -morfolino, y R⁴ representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico en el que dicho heteroarilo monocíclico está condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, y de que se excluyen los siguientes compuestos:

- (1) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidina,
- (2) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona,
- (3) 4-(4-morfolinil)-2-fenil-6-quinazolinol y 6-metoxi-4-(4-morfolinil)-2-fenilquinazolina,
- (4) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 2 ó 3, todos los R¹ existentes representan -OMe, y R⁴ es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -un alquilo C₁₋₆ halogenado y -CONRaRc,
- (5) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 1, R¹ representa -halógeno o -un alquilo inferior, y R⁴ representa -(imidazolilo que puede tener uno o más sustituyentes),
- (6) compuestos en los que B representa un anillo de piridina, y R⁴ representa un fenilo sin sustituir o un piridilo sin sustituir,
- (7) compuestos en los que B representa un anillo de pirazina, y R⁴ representa un fenilo sin sustituir, y
- (8) 4-(4-morfolinil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidina. Esto mismo se aplica en lo sucesivo en el presente documento.

La presente invención también se refiere a un nuevo derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula general (Ia) o sales del mismo, así como una nueva composición farmacéutica que comprende al mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable:



en la que:

R² y R³ se combinan junto con el átomo de N adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno como -NR²R³ seleccionado entre un grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, piperidino y morfolino, y que puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -OH, =O y -alquilo C₁₋₆;

R^{4a} representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenileno de hasta 6 átomos de carbono-arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenileno de hasta 6 átomos de carbono-arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -cicloalquilenilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenileno de hasta 6

átomos de carbono -cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquileo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquileo de hasta 6 átomos de carbono-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquileo C₁₋₆-un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico en el que dicho heteroarilo monocíclico está condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, o -alquileo de hasta 6 átomos de carbono-un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴;

el Grupo A comprende -alquilo C₁₋₆, -alquileo de hasta 6 átomos de carbono, -alquileo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquileo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -OR, -O-un alquilo C₁₋₆ halogenado, -O-alquileo C₁₋₆-NRR', -O-alquileo C₁₋₆-OR, -O-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRR', -NR"-alquileo C₁₋₆-NRR', -NR'-alquileo C₁₋₆-OR, -NR-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRSO₂-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ y -cicloalquileo C₃₋₈;

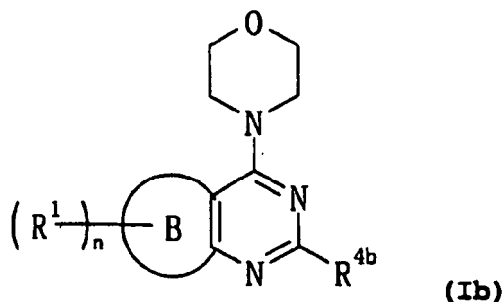
R, R' y R", que pueden ser iguales o diferentes, representan H o alquilo C₁₋₆; y,

el Grupo A⁴ comprende a): -alquilo C₁₋₆, -alquileo de hasta 6 átomos de carbono, -alquileo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquileo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -O-alquilo C₁₋₆ halogenado, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -Cic o -Alp-Cic, en los que Alp representa alquileo C₁₋₆, alquileo de hasta 6 átomos de carbono o alquileo de hasta 6 átomos de carbono, y Cic representa arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, o cicloalquileo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A,

b): -NR-E-F, en el que E representa -CO-, -COO-, -CONR' -, -SO₂NR' - o -SCy; F representa -Cic o -alquilo C₁₋₆, alquileo de hasta 6 átomos de carbono o alquileo de hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -un halógeno, -NO₂, -CN, -OR, -O-alquileo C₁₋₆-NRR', -O-alquileo C₁₋₆-OR, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COR, -CQ-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRR', -NR'-alquileo C₁₋₆-OR, -NR"-alquileo C₁₋₆-NRR' y -Cic; y

c): -Z-R', -Z-Cic, -Z-Alp-Cic, -Z-Alp-Z'-R' o -Z-Alp-Z'-Cic, en los que cada uno de Z y Z', que pueden ser iguales o diferentes, representa independientemente O, S o NR.

La presente invención también proporciona un derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula general (Ib) o sales del mismo, así como una nueva composición farmacéutica que comprende al mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable: o un sal del mismo:



en la que:

- 5 B representa un anillo de benceno, o un anillo de piridina, pirazina o tiofeno;
 R^1 representa -alquilo C_{1-6} , -alqueniilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -
 10 cicloalquilo C_{3-8} , - C_{6-14} arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico compuesto por
 15 un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un halógeno, - NO_2 , -CN, -un alquilo C_{1-6} halogenado, -ORb, -SRb, - SO_2 -Rb, -SO-Rb, -COORb, -CO-Rb, -CONRaRb, - SO_2 NRaRb, -NRaRb, -NRa-CORb, -NRa- SO_2 Rb, -O-CO-NRaRb, -NRaCO-COORb, -NRaCOORb, -NRaCO-alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -NRa- SO_2 -
 20 alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -NRa-alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -alquilenilo C_{1-6} -ORb, -alquilenilo C_{1-6} -NRaRb, -CO-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -CONRa-alquilenilo C_{1-6} -ORb, -CONRa-alquilenilo C_{1-6} -NRcRb, -CONRa-alquilenilo C_{1-6} -un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -O-alquilenilo C_{1-6} -ORb, -O-alquilenilo C_{1-6} -NRaRb, -O-alquilenilo C_{1-6} -un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -O-alquilenilo C_{1-6} -O-alquilenilo C_{1-6} -OBb, -O-alquilenilo C_{1-6} -O-alquilenilo C_{1-6} -NRaRb, -O-alquilenilo C_{1-6} -NRc-alquilenilo C_{1-6} -NRaRb, -NRc-alquilenilo C_{1-6} -NRaRb, -N(alquilenilo C_{1-6} -NRaRb) $_2$ -CONRa-ORb, -NRa-CO-NRbRc o -OCORb;
 25 el Grupo A comprende -alquilo C_{1-6} , -alqueniilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C_{1-6} halogenado, -alquilenilo C_{1-6} -OR, - NO_2 , -CN, =O, -OR, -O-un alquilo C_{1-6} halogenado, -O-alquilenilo C_{1-6} -NRR', -O-alquilenilo C_{1-6} -OR, -O-alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -SR, - SO_2 alquilo C_{1-6} , -SO-alquilo C_{1-6} , -COOR, -COO-alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -COR, -CO-arilo C_{6-14} , -arilo C_{6-14} , -CONRR', - SO_2 NRR', -NRR', -NR"-alquilenilo C_{1-6} -NRR', -NR'-alquilenilo C_{1-6} -OR, -NR-alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -NRCO-alquilo C_{1-6} , -NRSO $_2$ -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} y -cicloalqueniilo C_{3-8} ;
 30 R, R' y R", que pueden ser iguales o diferentes, representan H o alquilo C_{1-6} ;
 Ra y Re, que pueden ser iguales o diferentes, representan -H o -alquilo C_{1-6} ;
 35 Rb representa -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -arilo C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado seleccionado entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un a heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A;
 40 n representa 0,1, 2 ó 3, mientras que n representa 1, 2 ó 3 cuando B representa un anillo de benceno;
 R^{4b} representa -arilo C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ and,
 45 el Grupo A⁴ comprende a): -alquilo C_{1-6} , -alqueniilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C_{1-6} halogenado, -alquilenilo C_{1-6} -OR, - NO_2 , -CN, =O, -O-alquilo C_{1-6} halogenado, - SO_2 -alquilo C_{1-6} , -SO-alquilo C_{1-6} , -COOR, -COO-alquilenilo C_{1-6} -arilo C_{6-14} , -COR, -CO-arilo C_{6-14} , -CONRR', - SO_2 NRR', -Cic o -Alp-Cic, en los que Alp representa alquilenilo C_{1-6} , alqueniilo de hasta 6 átomos de carbono o alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, y Cic representa arilo C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y

que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; o cicloalqueno C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A,

b): -NR-E-F, en el que E representa -CO-, -COO-, -CONR' -, -SO₂NR' - o -SO₂-; F representa -Cic o -alquilo C₁₋₆, alqueno de hasta 6 átomos de carbono o alquino de hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -un halógeno, -NO₂, -CN, -OR, -O-alqueno C₁₋₆-NRR', -O-alqueno C₁₋₆-OR, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRR', -NR'-alqueno C₁₋₆-OR, -NR"-alqueno C₁₋₆-NRR' y -Cic, y

c): -Z-R', -Z-Cic, -Z-Alp-Cic, -Z-Alp-Z' -R' o -Z-Alp-Z' -Cic, en los que cada uno de Z y Z', que pueden ser iguales o diferentes, representa independientemente O, S o NR; con la condición de que se excluyen los siguientes compuestos:

(1) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidina,

(2) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona,

(3) 4-(4-morfolinil)-2-fenil-6-quinazolinol y 6-metoxi-4-(4-morfolinil)-2-fenilquinazolina,

(4) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 2 ó 3, todos los R¹ existentes representan -OMe, y R^{4b} es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -un alquilo C₁₋₆ halogenado y -CONRaRc,

(5) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 1, R¹ representa -halógeno o -un alquilo inferior, y R^{4b} representa -(imidazolilo que puede tener uno o más sustituyentes),

(6) compuestos en los que B representa un anillo de piridina, y R^{4b} representa un fenilo sin sustituir o un piridilo sin sustituir,

(7) compuestos en los que B representa un anillo de pirazina, y R^{4b} representa un fenilo sin sustituir, y

(8) 4-(4-morfolinil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidina.

Enseñanzas adicionales de la presente invención proporcionan un uso de dicho derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo para producir un medicamento (especialmente un agente carcinostático) que inhibe PI3K.

Los compuestos de fórmula general (I), (Ia) o (Ib) se describen con más detalle a continuación.

El término "C₁₋₆" a lo largo de la memoria descriptiva se usa para indicar una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono.

Son ejemplos preferidos del "alquilo C₁₋₆" un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente metilo y etilo. Los ejemplos preferidos del "alqueno de hasta 6 átomos de carbono" incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butanilo, 2-butenilo y 3-butenilo. Los ejemplos preferidos del "alquino de hasta 6 átomos de carbono" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1-metil-2-propinilo. Las expresiones "alqueno C₁₋₆", "alqueno de hasta 6 átomos de carbono" y "alquino de hasta 6 átomos de carbono" se usan para indicar grupos bivalentes del alquilo C₁₋₆, alqueno de hasta 6 átomos de carbono y alquino de hasta 6 átomos de carbono descritos anteriormente. Son ejemplos preferidos de estos grupos metileno, etileno, vinileno, propenilo, etinilo y propinilo. Las expresiones "cicloalquilo C₃₋₈" y "cicloalqueno C₃₋₈" se refieren a grupos cicloalquilo y cicloalqueno que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos de estos grupos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclopentenilo.

Son ejemplos del "halógeno" F, Cl, Br e I. Son ejemplos del "alquilo C₁₋₆ halogenado" los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente que están sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno descritos anteriormente, preferentemente CF₃.

Son ejemplos de "un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno" pirrolidinilo, piperazinilo, piperidilo y morfolinilo. Son ejemplos preferidos del grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno como -NR²R³ 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, piperidino y morfolino, con particular preferencia para morfolino.

La expresión "arilo C₆₋₁₄" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para indicar un grupo hidrocarburo cíclico aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Son ejemplos preferidos de dicho arilo fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un

anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado", son ejemplos preferidos del heteroarilo monocíclico furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Preferentemente, son ejemplos del heteroarilo bicíclico benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y benzodioxolilo. Son ejemplos específicos de heteroarilo parcialmente saturado 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, etc. Se prefieren particularmente grupos monocíclicos de 5 a 6, más preferentemente imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo y pirazinilo.

Los ejemplos de un "heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N" en B incluyen un anillo de furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Preferentemente, es un anillo de piridina, pirazina o tiofeno. De forma más preferente, es un anillo de piridina.

El sustituyente para el "que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A" son 1 - 5 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, y estos sustituyentes se seleccionan entre el Grupo A.

Los elementos particularmente preferidos del Grupo A⁴ son -alquileo C₁₋₆-OR, -CONRR', -NR-CO-Cic¹, -NR-SO₂-Cic¹, -OR, -NRR', -O-alquileo C₁₋₆-NRR' y -O-alquileo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; en el que Cyc¹ es -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; o -un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A.

Cuando n es de 2 a 4, cada grupo R¹ puede ser igual o diferente, independientemente.

En los compuestos que se muestran por las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) de la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

- (1) Compuestos en los que R² y R³ forman -NR²R³ que es -morfolino;
- (2) Compuestos en los que R^{4a} representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico en el que dicho heteroarilo monocíclico está condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴;
- (3) Compuestos en los que B es un anillo de piridina, pirazina o tiofeno y n es 0;
- y (4) Compuestos en los que R⁴, R^{4a} o R^{4b} representa arilo C₆₋₁₄ que tiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -alquileo C₁₋₆-OR, -CONRR', -NR-CO-Cic¹, -NR-SO₂-Cic¹, -OR, -NRR', -O-alquileo C₁₋₆-NRR' y -O-alquileo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A.

Los compuestos particularmente preferidos mostrados por la fórmula general (Ia) son aquellos que tienen R^{4a} que es fenilo C₆₋₁₄ que tiene al menos un sustituyente que se selecciona entre el grupo que comprende -OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -O-alquileo C₁₋₆-NH₂ y -O-alquileo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A.

Además, se prefieren particularmente los siguientes compuestos mostrados por la fórmula general (Ib):

- (1) Compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 1 ó 2, y R¹ representa -un halógeno, -NO₂, -CN, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -ORb, -SRb, -NRaRb, -NRa-CORb o -NRa-SO₂Rb; y
- (2) Compuestos en los que B representa un anillo de piridina, pirazina o tiofeno, n es 0, y R^{4b} representa un fenilo que tiene al menos un sustituyente que se selecciona entre -OH, -CH₂OH y -CONCH₂.

Entre los compuestos de la presente invención, los preferidos que se muestran por la fórmula general (Ia) son (Co 17) 6-amino-3'-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)nicotinánilida, (Co 33) 4-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina, (Co 50) 3-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol, (Co 69) 4-morfolino-2-[3-(2-

piperazin-1-iletoxi)fenil]pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, (Co 73) 3'-(4-morfolin[3';2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)acrilanilida y sales de las mismas. Los preferidos que se muestran por la fórmula general (Ib) son (Co 144) N-[2-(3-bencenosulfonilaminofenil)-4-morfolinoquinazolin-6-il]acetamida, (Co 164) 3-(4-morfolin[4,3-d]pirimidin-2-il)fenol, (Co 172) 3-(4-morfolin[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol, (Co 174) 3-(4-morfolin[3,4-d]pirimidin-2-il)fenol, (Co 186) 3-(6-metoxi-4-morfolinoquinazolin-2-il)fenol, (Co 190) 3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol, (Co 191) 3-(4-morfolinopteridin-2-il)fenol y sales de los mismos.

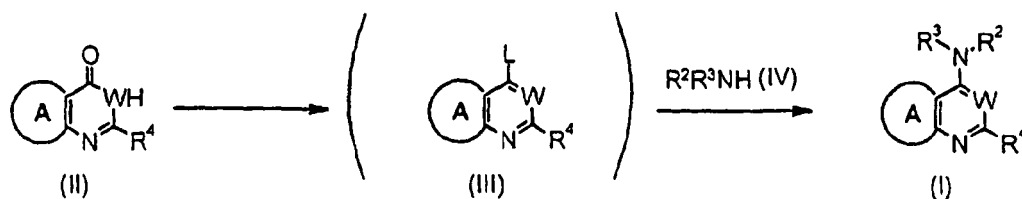
El compuesto de esta invención puede existir en forma de isómeros geométricos o tautómeros dependiendo de los tipos de grupos de sustituyentes, y estos isómeros en formas separadas o mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención. Además, el compuesto de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos, de forma que pueden existir formas de isómeros ópticos basadas en dichos átomos de carbono. Todas las mezclas y las formas aisladas de estos isómeros ópticos están incluidas en la presente invención.

Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales. No existe ninguna limitación particular siempre que las sales formadas sean farmacológicamente aceptables. Son ejemplos específicos de sales de ácidos sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, etc. Los ejemplos específicos de sales básicas incluyen sales con bases inorgánicas que contienen metales, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina. Además, en la presente invención también se incluyen diversos hidratos y solvatos y polimorfos del compuesto (I), (Ia) o (Ib) y sales de los mismos.

(Procedimientos para sintetizar compuestos)

Lo siguiente describe procedimientos típicos para sintetizar compuestos de la presente invención. En este sentido, dependiendo del tipo de grupo funcional, en algunas ocasiones puede ser eficaz, desde el punto de vista de las técnicas de síntesis, reemplazar el grupo funcional por un grupo protector apropiado, concretamente un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo funcional, en la etapa de los materiales de partida o intermedios sintéticos. Después de ello, puede obtenerse un compuesto deseado retirando el grupo protector según lo requiera la ocasión. Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y los ejemplos de sus grupos protectores incluyen los que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, editado por Greene y Wuts, que puede usarse opcionalmente dependiendo de las condiciones de reacción.

Procedimiento de Síntesis 1



(Aquí y en lo sucesivo en el presente documento, L representa un grupo saliente.)

Este procedimiento para sintetizar el compuesto (I) de la presente invención comprende convertir el compuesto mostrado por la fórmula general (II) en un derivado reactivo del mismo (III) de manera convencional y después hacer reaccionar una amina (IV) con el derivado reactivo. Cuando también existe otro sitio reactivo que contiene el grupo saliente L en el anillo A o el sustituyente R⁴ en el derivado reactivo (III), la misma amina o una amina diferente (IV) puede hacerse reaccionar nuevamente, si es necesario. De una manera similar, cuando el anillo A o R⁴ del compuesto de la presente invención tiene un grupo saliente L tal como un cloro o flúor, pueden realizarse transformaciones de grupos funcionales tales como una reacción de hidrólisis de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc., 68, 1288 (1946) o una reacción de ipso-sustitución usando un alcóxido tal como un agente de reacción de acuerdo con un procedimiento descrito en Tetrahedron Lett., 40, 675 (1999).

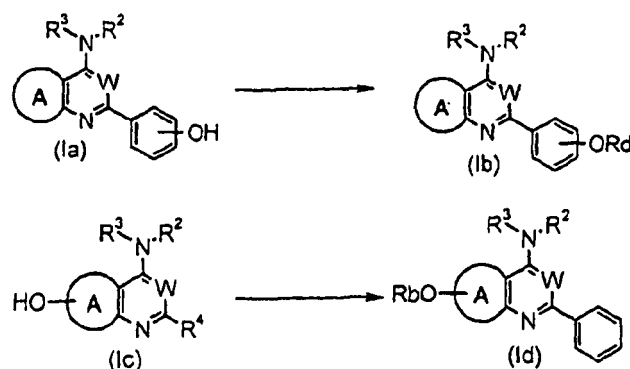
El grupo saliente mostrado por L es preferentemente un halógeno, o un grupo organicsulfonilo, por ejemplo, metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo.

La reacción para preparar el derivado reactivo (III) puede realizarse por los procedimientos habituales. Cuando el grupo saliente es un cloro, el compuesto (II) puede hacerse reaccionar con oxiclورو de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, con refrigeración o calentamiento o a la temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte o

sin disolventes. Como dicho disolvente orgánico inerte, están un disolvente de hidrocarburo orgánico tal como benceno o tolueno; un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano (THF) o 1,4-dioxano; un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo; y un disolvente básico tal como piridina o colidina. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más. El disolvente se selecciona opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida. La adición de una base (preferentemente una dialquilanilina, trietilamina, amoniaco, lutidina, colidina), cloruro de fósforo (por ejemplo, pentacloruro de fósforo), una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de tetraetilamonio), o un compuesto de N,N-dialquilamida (por ejemplo, dimetilformamida (DMF)) puede ser ventajosa en algunos casos, desde el punto de vista de acelerar la reacción. Cuando el grupo saliente es sulfonyloxi, el intermedio activo (III) puede sintetizarse a partir del cloruro de sulfonylo correspondiente por los procedimientos habituales, por ejemplo, usando un procedimiento descrito en en Tetrahedron Lett. 23 (22), 2253 (1982) o Tetrahedron Lett. 27 (34), 4047 (1986).

La reacción para sintetizar el compuesto (I) a partir del derivado reactivo (III) y la amina (IV) puede realizarse haciendo reaccionar la amina (IV) en un disolvente orgánico inerte o en ausencia de cualquier disolvente, con refrigeración o calentamiento o a la temperatura ambiente. El disolvente descrito anteriormente está disponible y puede usarse solo o como una mezcla de dos o más. La adición de una base inorgánica tal como hidruro sódico, o una base orgánica tal como trietilamina (TEA), piridina o 2,6-lutidina, puede ser ventajosa en algunos casos, desde el punto de vista de acelerar la reacción.

Procedimiento de Síntesis 2



(En el que Rd es un alquilo C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes y Rb tiene la misma definición que se ha definido anteriormente; y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

Este procedimiento comprende la O-alkilación del compuesto hidroxi-sustituido mostrado por la fórmula general (Ia) o (Ic) de manera convencional para obtener el compuesto (Ib) o (Id). La reacción puede realizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (Ia) o (Ic) con un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo o un éster del ácido sulfónico en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidruro sódico o t-butoxido potásico. La temperatura de la reacción puede estar con refrigeración o calentamiento o ser la temperatura ambiente, y puede elegirse apropiadamente dependiendo de los tipos de compuestos de partida. Cuando se usa agua o está contenida como disolvente en una reacción de O-alkilación, la reacción puede acelerarse mediante la adición de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio.

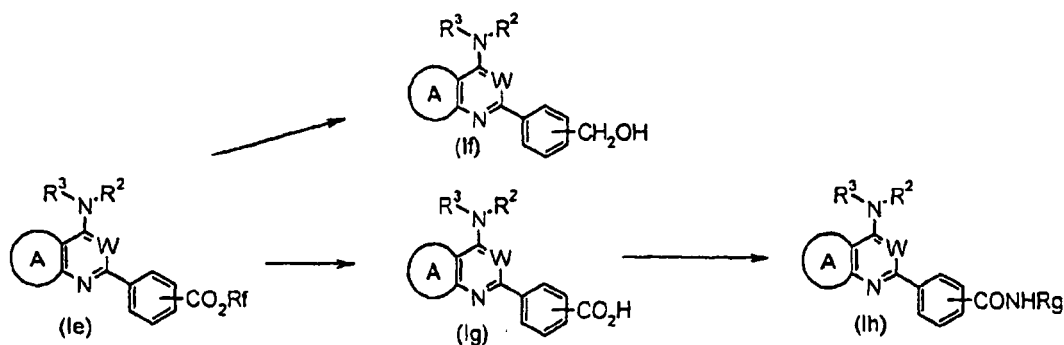
Otro procedimiento para la reacción de O-alkilación es la reacción de Mitsunobu. Por ejemplo, pueden usarse los procedimientos descritos en Synthesis, 1 (1981) o procedimientos modificados. Para la hidroxietilación de un grupo hidroxilo, también son eficaces procedimientos que usan éster carbonato, tal como [1,3]dioxolano-2-ona. Como un ejemplo, pueden usarse los procedimientos descritos en J. Am. Chem. Soc, 68, 781 (1946).

Además, cuando existen grupos funcionales en R^b y R^d de los compuestos (Ib) y (Id) de la presente invención, pueden emplearse reacciones conocidas para convertir el grupo funcional. Por ejemplo, cuando está presente un grupo hidroxilo en R^b y R^d, puede realizarse la reacción de O-alkilación mencionada anteriormente, y cuando está presente un grupo saliente tal como un halógeno, un alcohol o amina apropiada puede hacerse reaccionar con el uso de condiciones de dicha O-alkilación o N-alkilación que se describen en lo sucesivo en el presente documento en el Procedimiento de Síntesis 4. Cuando está presente un grupo éster, el grupo funcional puede convertirse en un ácido carboxílico, grupo hidroximetilo y amido, usando un procedimiento descrito en lo sucesivo en el presente documento en el Procedimiento de Síntesis 3.

Los compuestos de partida (Ia) y (Ic) usados en este procedimiento pueden prepararse por el procedimiento descrito para el Procedimiento de Síntesis 1, usando compuestos de partida cuyo grupo OH se ha protegido con un grupo

protector de tipo acilo (por ejemplo, acetil ortosilo). Además, cuando se usa oxiclórico de fósforo como agente de reacción para sintetizar el derivado reactivo (III) y después se hace reaccionar un amino deseado para sintetizar el compuesto (I), el grupo protector para el grupo OH puede retirarse y puede producirse O-fosforamida, dependiendo del tipo de compuesto de partida, el grupo protector, las condiciones de reacción y condiciones de tratamiento posterior. En ese caso, por ejemplo, usando un procedimiento descrito en en Chem. Pharm. Bull., 37, 2564 (1989), puede retirarse el grupo fosforamida. Otros grupos protectores generales pueden introducirse y retirarse por los procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" supra.

Procedimiento de Síntesis 3

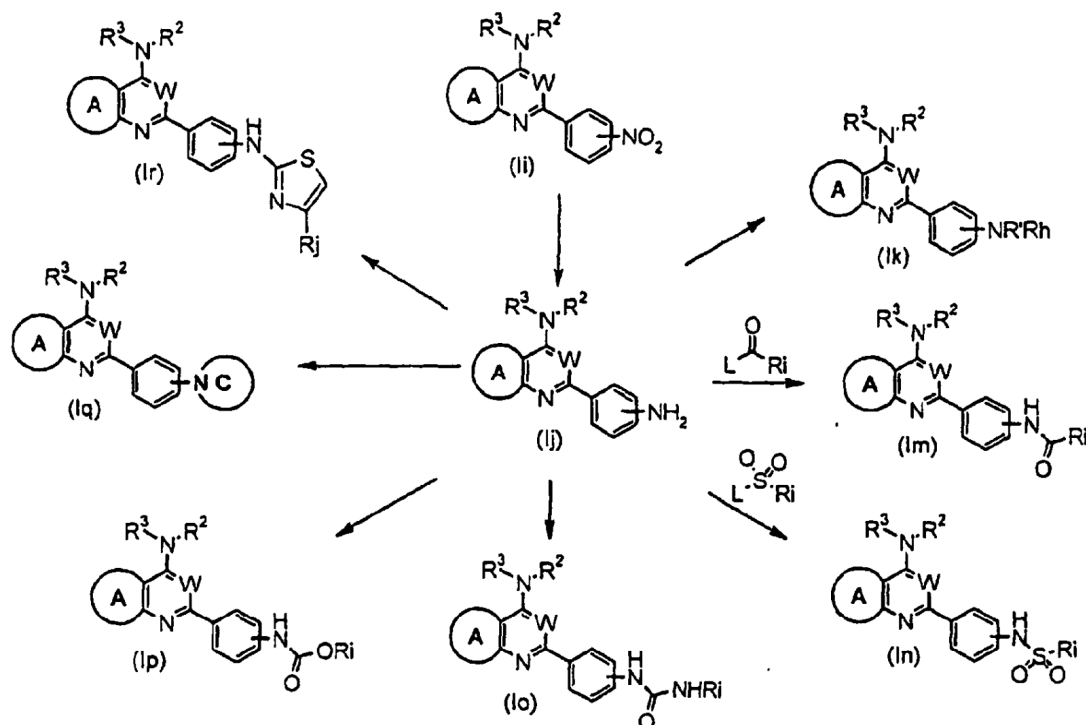


(En el que R_f es un alquilo inferior de acuerdo con las reivindicaciones y R_g es un alquilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes de acuerdo con las reivindicaciones, y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

El Procedimiento de Síntesis 3 comprende modificaciones del grupo funcional del compuesto de éster de la presente invención mostrado por la fórmula general (Ie) para producir el compuesto de hidroximetilo (If), el derivado de ácido carboxílico (Ig) y el derivado de amida (Ih) de la presente invención, respectivamente. Cada una de las reacciones puede realizarse de manera convencional, por ejemplo, como se describe en Jikken Kagaku Kouza (Encyclopedia for Experimental Chemistry) editada por Nihon Kagaku Kai (Japanese Association of Chemistry) y publicada por Maruzen Co., Ltd., and "Protective Groups in Organic Synthesis" supra.

Preferentemente, la reducción del compuesto (Ie) para dar el compuesto de hidroximetilo (If) puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, un disolvente etéreo o un disolvente de hidrocarburo aromático, usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de cinc, borano, Vitride. La hidrólisis para dar el derivado de ácido carboxílico (Ig) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (Ie) con hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, THF y agua, o una mezcla de dos o más. La amidación para dar el compuesto de amida (Ih) puede realizarse convirtiendo el ácido carboxílico en un derivado reactivo tal como haluro de acilo (cloruro de acilo) o anhídrido de ácido, y después hacer reaccionar el derivado reactivo con amina. En la reacción con amina, se prefiere realizar la reacción en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base (una base inorgánica tal como hidróxido sódico, o una base orgánica tal como TEA, diisopropiletilamina o piridina). Además, la amidación usando el ácido carboxílico como compuesto de partida también puede realizarse en un disolvente orgánico inerte en presencia de un agente de condensación tal como (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), etc.). En este caso, también puede añadirse a la reacción un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). La temperatura de la reacción y el disolvente pueden elegirse apropiadamente dependiendo de los tipos de compuestos de partida.

Procedimiento de Síntesis 4



(En el que R' tiene la misma definición que se ha definido anteriormente, Rh es un alquilo inferior de acuerdo con las reivindicaciones que puede tener uno o más sustituyentes de acuerdo con las reivindicaciones, Ri es -Cic o -Alp que puede tener uno o más sustituyentes de acuerdo con las reivindicaciones, un anillo C es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes de acuerdo con las reivindicaciones, y Rj es -H, -un alquilo inferior de acuerdo con las reivindicaciones, -un arilo; y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

El Procedimiento de Síntesis 4 comprende la reducción del compuesto nitro mostrado por la fórmula general (Ii) para dar el compuesto amino correspondiente (Ij) y después someter el compuesto amino (Ij) a diversas reacciones de modificación, incluyendo N-alquilación, amidación, sulfonamidación, conversión en la urea correspondiente, conversión en el ácido carbámico correspondiente, imidación o conversión en el tiazol correspondiente, para dar los compuestos (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) y (Ir), respectivamente. Estos productos pueden someterse apropiadamente a reacciones de modificación conocidas adicionales, tales como N-alquilación, si es necesario.

Todas estas reacciones pueden realizarse de manera convencional, por ejemplo, usando los procedimientos descritos en "Jikken Kagaku Kouza" supra, o "Protective Groups in Organic Synthesis" supra. Los procedimientos preferidos en estos métodos se describen a continuación.

La reducción del compuesto nitro puede realizarse en un disolvente alcohólico, tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno gaseoso usando paladio sobre carbono (Pd-C).

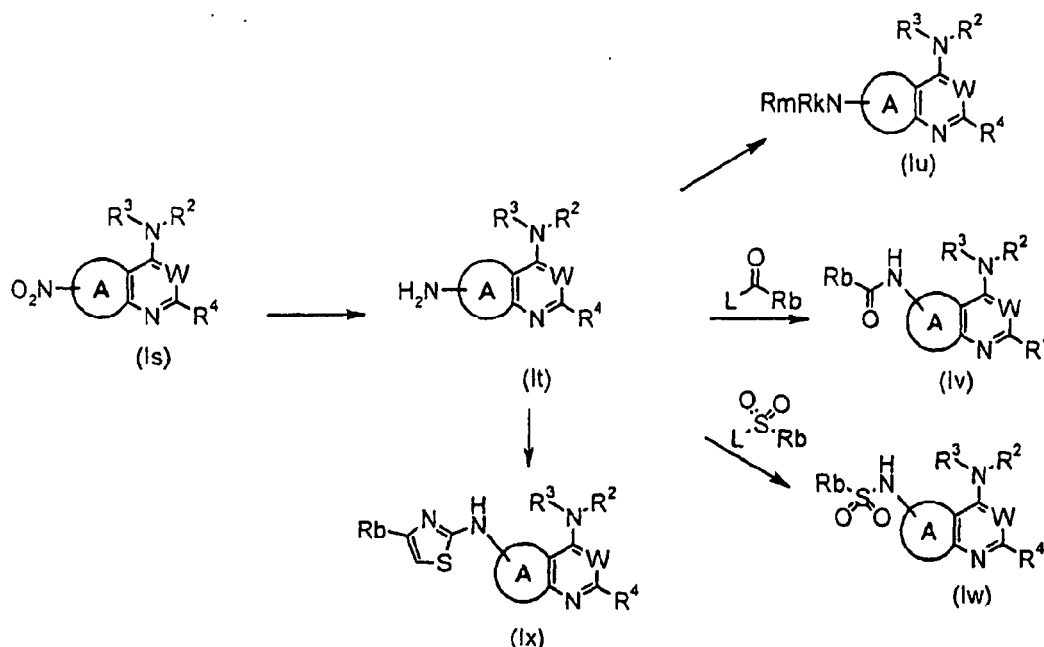
Cuando se emplean diversos aldehídos como compuestos de partida, la N-alquilación puede realizarse por aminación reductora usando aldehídos y agentes reductores tales como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico. También podría ser útil la aminación reductora usando un aparato Dean-Stark. Cuando se emplea un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo o bromuro de bencilo, o sulfato de dimetilo, como agente de alquilación, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, DMF, acetonitrilo o tolueno, en presencia de una base tal como carbonato potásico, hidróxido sódico o hidruro sódico, con refrigeración o calentamiento o a la temperatura ambiente. La monoalquilación puede realizarse ventajosamente por protección del grupo amino con un grupo acilo tal como trifluoroacetilo, alquilación de acilamida por procedimientos convencionales usando alquilo halogenado, y retirada de la protección. La dialquilación puede realizarse usando dos o más cantidades equivalentes de reacción de alquilo halogenado. Para la desmetilación, también es útil la reacción con formalina en ácido fórmico a temperatura ambiente o con calentamiento.

La reacción de amidación puede realizarse de una manera similar a la descrita anteriormente para el Procedimiento de Síntesis 3. La sulfonamidación puede realizarse en un disolvente orgánico inerte usando un derivado reactivo tal

como un haluro de ácido (cloruro de ácido) o un anhídrido de ácido. La conversión en la urea correspondiente puede realizarse por reacción con isocianato en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo aromático, con refrigeración o calentamiento o a la temperatura ambiente. La conversión en el ácido carbámico correspondiente puede realizarse haciendo reaccionar el derivado de cloroformiato en un disolvente orgánico inerte con refrigeración o calentamiento o a la temperatura ambiente. La imidación puede realizarse usando agentes tales como anhídrido succínico o anhídrido maleico.

La conversión en el compuesto de aminotiazol correspondiente puede realizarse por conversión del compuesto amino en el derivado de tiourea correspondiente y después haciendo reaccionar el derivado con una cetona α -halogenada. El compuesto (Ij) puede convertirse en el derivado de tiourea por los procedimientos descritos, por ejemplo, en Synth. Commun. 1998, 28 (8), 1451; J. Org. Chem., 1984, 49 (6), 997, Org. Synth., 1963, IV, 180; J. Am. Chem. Soc., 1934, 56, 1408, etc. La conversión del derivado de tiourea en el derivado de tiazol puede realizarse haciendo reaccionar el derivado de con la cetona α -halogenada en un disolvente alcohólico, tal como etanol o un disolvente de carbonilo tal como metil etil cetona, con refrigeración o calentamiento o a la temperatura ambiente. La adición de una base (carbonato potásico, carbonato sódico) puede ser eficaz en algunos casos, desde el punto de vista de acelerar la reacción.

Procedimiento de Síntesis 5



(En el que cada uno de Rk y Rm representa -un alquilo inferior de acuerdo con las reivindicaciones que puede tener uno o más sustituyentes.)

El Procedimiento de Síntesis 5 comprende convertir el compuesto nitro de la invención mostrado por la fórmula general (Is) en el compuesto amino correspondiente (It) y después someterlo a diversas reacciones de modificación para obtener los otros compuestos de la presente invención. Cada reacción puede realizarse como se ha descrito para el Procedimiento de Síntesis 4.

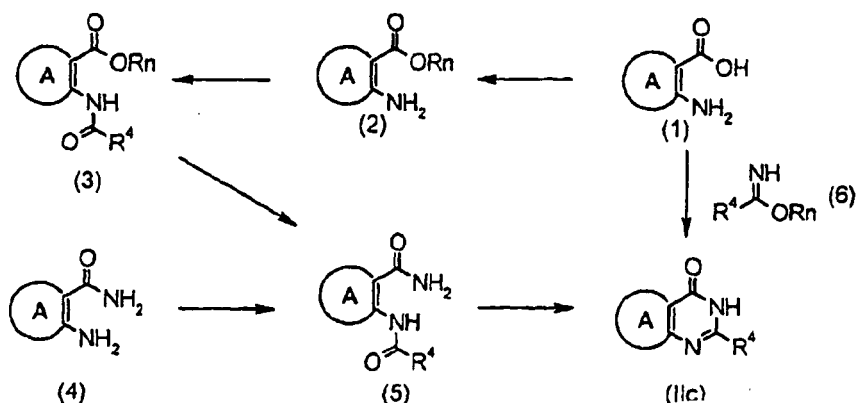
Otro Procedimiento Sintético

Otros compuestos incluidos en la presente invención pueden obtenerse de la misma manera que se ha descrito anteriormente o usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las reacciones se realizan apropiadamente usando procedimientos descritos en "Jikken Kagaku Kouza" supra, o "Protective Groups in Organic Synthesis" supra.

Por ejemplo, la reacción de desmetilación del derivado de fenilo sustituido con metoxi en el derivado de fenol correspondiente puede realizarse por los procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" supra, es decir, el procedimiento de hacerlo reaccionar con un agente de desmetilación, tal como cianuro sódico o cianuro potásico, en un disolvente tal como dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente o con calentamiento.

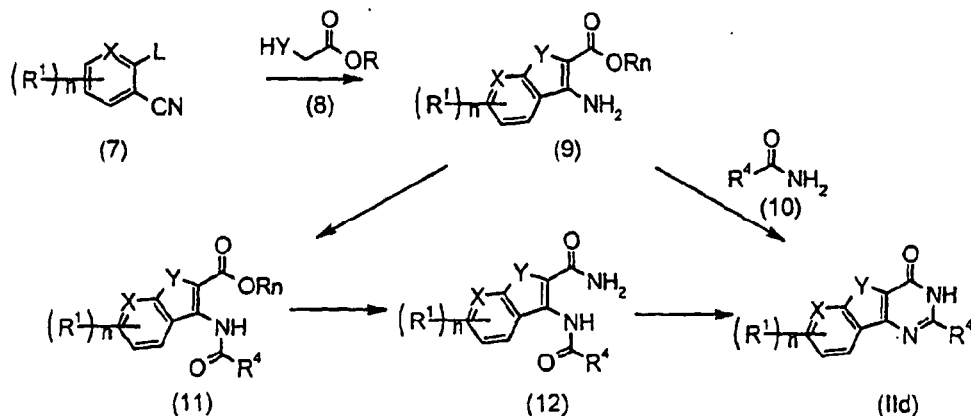
Procedimientos para sintetizar los compuestos de partida

- 5 Los compuestos de partida (II) para la síntesis de la presente invención pueden obtenerse de manera convencional, por ejemplo, por las reacciones conocidas en los siguientes esquemas sintéticos.

Esquema de Síntesis 1

(En el que Rn es un alquilo inferior de acuerdo con las reivindicaciones; y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

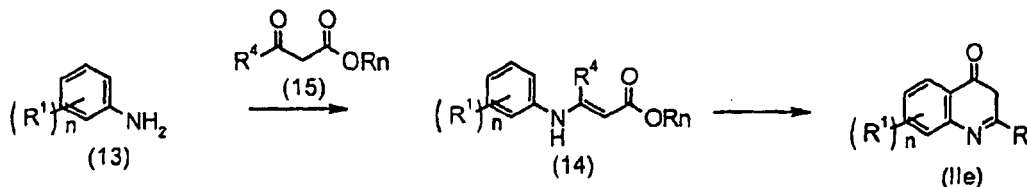
- 15 El compuesto de partida (IIc) puede sintetizarse por una reacción de ciclación del intermedio de amida (5) o ciclación realizada haciendo reaccionar el derivado de ácido antranílico (1) como los compuestos de partida con imidato (6). Las reacciones de ciclación convencionales para preparar el anillo de pirimidina están disponibles para la reacción de ciclación para este propósito. Por ejemplo, el procedimiento descrito en Chem. Pharm. Bull., 39 (2), 352 (1991) puede usarse para la ciclación del intermedio (5) y los intermedios (1) y (6) como materiales de partida pueden ciclarse por el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 9, 408 (1966). El intermedio de amida (5) puede sintetizarse por amidación del derivado de anilina (4) de manera convencional, o por conversiones secuenciales de esterificación de un ácido carboxílico en el intermedio (1), acilación de un amino, y amidación del grupo éster de acuerdo con procedimientos convencionales. Por ejemplo, el intermedio de amida (5) puede obtenerse de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem., 33, 1722 (1990), Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 9(3), 305 (1974). Cuando el compuesto (3) se obtiene por acilación usando el compuesto (2) como material de partida, puede tener lugar diacilación dependiendo de los compuestos de partida y de las condiciones de reacción. En tal caso, el tratamiento con condiciones básicas dará el compuesto de monoacilo deseado (3).

Esquema de Síntesis 2

El compuesto de partida (IId) puede sintetizarse por ciclación del intermedio de amida (12) o por ciclación del intermedio de éster (7) y el compuesto de amida (10). El intermedio (12) puede ciclarse de la misma manera que se ha descrito anteriormente; cuando los intermedios (7) y (10) se usan como compuestos de partida, la ciclación puede

realizarse por el procedimiento descrito, por ejemplo, en J. Med. Chem., 37, 2106 (1994). El intermedio de amida (12) puede prepararse por conversión del grupo funcional en el compuesto de éster (7) de manera convencional. El intermedio de éster bicíclico (9) puede sintetizarse por formación de un anillo de 5 miembros haciendo reaccionar el compuesto de nitrilo (7) con el compuesto de éster (8) en presencia de una base, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 37, 3224 (1972) o J. Heterocicl. Chem., 11 (6), 975 (1974), etc.

Esquema de Síntesis 3



El compuesto de partida (Ile) puede sintetizarse, por ejemplo, por ciclación del compuesto de partida (14). Preferentemente, el compuesto (14) se calienta en un disolvente con un alto punto de ebullición, tal como éter difenílico o en ausencia de cualquier disolvente. El compuesto de partida (14) puede sintetizarse de manera convencional, por ejemplo, por condensación de la anilina correspondiente (13) con el compuesto (15).

Cada uno de los productos de reacción obtenidos por los procedimientos de síntesis mencionados anteriormente se aísla y se purifica en forma de una base libre o una sal de la misma. La sal puede producirse por un procedimiento de formación de sal habitual. El aislamiento y purificación se realizan aplicando técnicas químicas generales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, varios tipos de cromatografía.

Cada forma de isómero puede aislarse por los procedimientos habituales haciendo uso de las diferencias fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, los compuestos racémicos pueden separarse por medio de un procedimiento de resolución óptica (por ejemplo, formando sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo convencional tal como ácido tartárico y después resolviendo ópticamente las sales) para dar isómeros ópticamente puros. Una mezcla de diastereómeros puede separarse por medios convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía. Además, un isómero óptico también puede sintetizarse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención presentan una actividad inhibidora de PI3K y por lo tanto, pueden utilizarse para inhibir crecimientos celulares anómalos en los que la PI3K desempeña una función. Por lo tanto, los compuestos son eficaces en el tratamiento de trastornos con los que están asociadas acciones de crecimiento celular anómalo de PI3K, tales como restenosis, aterosclerosis, trastornos óseos, artritis, retinopatía diabética, soriasis, hipertrofia prostática benigna, inflamación angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis, enfermedad renal, cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención poseen excelentes efectos inhibidores del crecimiento de células cancerosas y son eficaces en el tratamiento de cánceres, preferiblemente todos los tipos de cánceres sólidos y linfomas malignos y especialmente, leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y tumor cerebral.

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención se ha verificado mediante los siguientes ensayos farmacológicos.

Ejemplo de Ensayo 1 Inhibición de PI3K (subtipo p110α)

La inhibición se determinó usando una enzima (p110α bobina) preparada en el sistema de expresión baculovirus. La p110 bovina se preparó de acuerdo con una modificación del método de I. Hiles et al., Cell, 70, 419 (1992). Cada compuesto a ensayar se disolvió en DMSO y la solución de DMSO 10 mM obtenida se diluyó en serie con DMSO.

El compuesto (0,5 μl) a ensayar y la enzima se mezclaron en 25 μl de solución de tampón (Tris-HCl 40 mM (pH 7,4), NaCl 200 mM, ditioneitol 2 mM, MgCl₂ 5 mM). Después, se añadieron a la mezcla 25 μl de Tris-HCl 5 mM (pH 7,4) complementado con solución tamponada con 10 μg de PI (Sigma), 2 μ de Ci [γ-³²P] ATP (Amersham Pharmacia) y ATP 80 μM no radiomarcado (Sigma) para iniciar la reacción. Después de reaccionar a 37°C durante 15 minutos, se añadieron a la mezcla de reacción 200 μl de HCl 1M y 400 μl de CHCl₃ / MeOH (1 : 1). La mezcla resultante se agitó y después se centrifugó. Después la capa orgánica se extrajo de nuevo dos veces con 150 μl de MeOH / HCl 1M (1 : 1). La radioactividad se midió usando luz Cerenkov.

La actividad de inhibición CI_{50} se definió por una concentración de inhibición al 50% de cada compuesto ensayado, que se convirtió a partir de la radioactividad determinada como el 100% cuando se añadió solo DMSO y como el 0% cuando no se añadió enzima.

- 5 Los compuestos de la presente invención muestran una excelente actividad de inhibición del subtipo p110 α . Por ejemplo, la CI_{50} del Compuesto, en lo sucesivo en este documento abreviado Co 10, Co 17, y Co 24 era menor que 1 μ M.

10 Además, se confirmó que los compuestos de la presente invención tenían actividades inhibitorias contra otros subtipos (tal como el subtipo C2 β).

Ejemplo de Ensayo 2 Inhibición del crecimiento de células de cáncer de colon

15 Se cultivaron células HCT116 de una estirpe celular de cáncer de colon en medio McCoy 5A (GIBCO) complementado con suero bovino fetal al 10%. Las células HCT116 se inocularon en una placa de 96 pocillos (5.000 células/pocillo) seguido de incubación durante una noche. El compuesto de ensayo diluido con el medio se añadió al medio en una concentración final de 0,1 a 30 M (concentración final de DMSO, 1%). Después de la incubación durante 72 horas, se añadió al medio reactivo Alamar Blue. Dos horas después de la adición, para determinar la CI_{50} , se midió la proporción de intensidad fluorescente a una longitud de onda de excitación de 530 nm con respecto a la de una longitud de onda de emisión de 590 nm. Los compuestos Co 14, Co 24, Co 25, Co 31, Co 46 y Co 47, de la presente invención, ejercieron una excelente actividad inhibidora sobre el crecimiento de células cancerosas..

Ejemplo de Ensayo 3 Inhibición del crecimiento de células de Melanoma

25 Se cultivaron células A375 de una estirpe celular de melanoma en medio DMEM (GIBCO) complementado con suero bovino fetal al 10%. Se añadieron las células A375 a 10.000 células/100 μ l a una placa de 96 pocillos que contenía 1 μ l/pocillo de los compuestos del ensayo (concentración final de 0,001 - 30 μ M). Después de la incubación durante 46 horas, se añadió reactivo Alamar Blue al medio (10 μ l/pocillo). Dos horas después de la adición, para determinar la CI_{50} de los compuestos del ensayo, se midió la proporción de intensidad fluorescente a una longitud de onda de excitación de 530 nm con respecto a la de una longitud de onda de emisión de 590 nm, de la misma manera que en los ejemplos anteriores.

30 Los compuestos de la presente mostraron una excelente actividad inhibidora sobre el crecimiento de células cancerosas. Por ejemplo, los compuestos Co17, Co 33, Co 50, Co 69, Co 164, Co 172, Co 174, Co 186, Co 190 y Co 191 ejercieron una buena actividad inhibidora sobre el crecimiento de células de melanoma. Sus valores de CI_{50} fueron 0,33 - 4,26 μ M. Por el contrario, el inhibidor de PI3K conocido LY294002 mostró un valor de 8.39 μ M.

40 Además de las estirpes de células cancerosas anteriores, los compuestos de la presente invención mostraron excelentes actividades inhibitorias sobre el crecimiento de células cancerosas contra células Hela procedentes de una estirpe de células de cáncer de cuello uterino, A549, células H460 procedentes de una estirpe de células de cáncer de pulmón, COL0205, WiDr, células Lovo procedentes de una estirpe de células de cáncer de colon, PC3, células LNCap procedentes de una estirpe de células de cáncer de próstata, SKOV-3, OVCAR-3, células CH1 procedentes de una estirpe de células de cáncer de ovario, células U87 MG procedentes de una estirpe de células de glioma y células de BxPC-3 procedentes de una estirpe de células de cáncer de páncreas.

Ejemplo de Ensayo 4 Inhibición del crecimiento de células cancerosas *in vivo*

50 En el costado de ratones atímicos Balb/c hembra se inoculó una sola suspensión de células HelaS3 (5×10^6 células), una estirpe de células de cáncer de cuello uterino humano, por inyección subcutánea. Cuando el tumor alcanzó un volumen de $100 \sim 200 \text{ mm}^3$, los compuestos del ensayo se administraron por vía intraperitoneal una vez al día durante dos semanas. Con el mismo programa, como un grupo de control, se administró por vía intraperitoneal hidropropil- β -ciclodextrina al 20% / solución salina. El diámetro de los tumores se midió con un calibrador vernier a determinados intervalos de tiempo hasta un día después de la administración final doce. El volumen del tumor se calculó mediante la siguiente fórmula: $1/2 \times (\text{un diámetro más pequeño})^2 \times (\text{un diámetro más grande})$.

55 En el presente ensayo, los compuestos del ensayo mostraron mejores actividades antitumorales en comparación con el grupo de control.

60 La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse de manera convencional mezclando uno o más compuestos de la invención mostrados por la fórmula general (I), (Ia) o (Ib) con un vehículo para uso médico, una carga y otros aditivos normalmente usados en la preparación farmacéutica. La composición farmacéutica de la invención puede administrarse por vía oral en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos o por vía parenteral tal como por inyección intravenosa o intramuscular, en forma de supositorios o a través de la nariz, a través de la mucosa o por vía subcutánea.

Para la administración oral de la composición en la presente invención, se dispone de una composición sólida en forma de, por ejemplo, comprimidos, polvos o gránulos. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos o eficaces se mezclan con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona o metasilicato de aluminato de magnesio. Adicionalmente la composición puede contener aditivos distintos al diluyente inerte mediante procedimientos habituales. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como glicolato de celulosa de calcio, un agente ayudante de la solubilización tal como ácido glutámico o ácido aspártico. Los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse, si fuera necesario, con películas de azúcar o una sustancia gástrica o entérica tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa.

Una composición líquida para la administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, etc. farmacéuticamente aceptables y contienen un diluyente inerte convencionalmente empleado, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además, del diluyente inerte anterior, la composición líquida también puede contener un agente auxiliar tal como un agente humectante o un agente de suspensión, un edulcorante, un saporífero y compuestos aromáticos y/o un conservante.

Una inyección para administración parenteral contiene una solución, una suspensión o una emulsión acuosa o no acuosa estéril. Los ejemplos de la solución o suspensión acuosa incluyen agua destilada para su uso en inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos típicos de la solución y suspensión no acuosa son propilen glicol, polietilen glicol, aceite vegetal, tal como aceite de oliva, un alcohol tal como etanol, polisorbato 80 y similares. Estas composiciones pueden contener además un conservante, un agente humectante, un emulsificante, un agente dispersante, un estabilizante o un agente ayudante de la solubilización. Estas composiciones se esterilizan, por ejemplo, filtrándolas a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando un bactericida o mediante radiación. Como alternativa, estas pueden prepararse en una composición sólida estéril, que se disuelve en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes del uso.

En el caso de administración oral, la dosis diaria adecuada es normalmente entre 0,0001 a 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente de 0,001 a 10 mg/kg, más preferiblemente aproximadamente de 0,01 a 1 mg/kg y la dosis diaria se administra una vez al día o dividida de 2 a 4 dosis al día. En el caso de inyección intravenosa, la dosis diaria adecuada es normalmente entre aproximadamente 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente aproximadamente de 0,001 a 0,1 mg/kg. Y la dosis diaria se administra una vez al día o dividida en una pluralidad de dosis al día. La dosis puede determinarse apropiadamente para cada caso, dependiendo de la afección, de la edad y el sexo.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en solitario o junto con otros tratamientos (por ejemplo radioterapia y cirugía). Además, pueden utilizarse junto con otros agentes antitumorales, tales como agentes de alquilación (cisplatino, carboplatino), antimetabolitos (metotrexato, 5-FU), antibióticos antitumorales (adriamicina, bleomicina), alcaloides vegetales antitumorales (taxol, etopóxido), hormonas antitumorales (dexametasona, tamoxifen), agentes inmunológicos antitumorales (interferón α , β , γ).

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle haciendo referencia a los siguientes EJEMPLOS.

Las siguientes Tablas 1-3 y 13-16 muestran compuestos de partida que se usaron en los EJEMPLOS, y las Tablas 4-11 y 17-24 muestran fórmulas estructurales así como propiedades físicoquímicas de los compuestos de la presente invención. Sólo los compuestos que están en las reivindicaciones son parte de la presente invención: Los compuestos 36, 37, 39, A₁, A₃, A₅, A₇, A₁₁, B₁₆, B₁₉, B₂₂, B₂₅, B₂₈, B₃₁, por ejemplo, no. Además, los compuestos de la presente invención con fórmulas estructurales mostradas en las Tablas 12 y 25 - 26 pueden producirse fácilmente de la misma manera que en los EJEMPLOS mencionados en lo sucesivo en el presente documento o de acuerdo con los Procedimientos de Síntesis mencionados anteriormente en el presente documento, o aplicándoles algunas modificaciones que son obvias para los expertos en la materia.

En las tablas, se usan abreviaturas para indicar lo siguiente.

Rco: Número de compuesto de partida

Rex: Procedimiento de síntesis de los compuestos de partida (un número posterior representa un número de Ejemplo de Referencia descrito en lo sucesivo en el presente documento, indicando que el compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia o de una manera similar.)

Co: número de compuesto de la presente invención

Str: fórmula estructural

Sal: sal

Syn: Procedimiento de síntesis (un número posterior representa un número de un EJEMPLO descrito a continuación en el presente documento, indicando que el el compuesto se produce usando el procedimiento descrito en el

EJEMPLO o un procedimiento similar.)

Dat: Propiedades fisicoquímicas en las que:

- 5 F: FAB-MS (M+H)⁺
 FN: FAB-MS (M-H)⁻
 E: EI-MS
 M: punto de fusión [°C]
 (desc.): Descomposición
 10 d6, TMS N1: picos característicos δ ppm de RMN (DMSO-patrón interno)
 Ac: acetilo
 Bn: bencilo
 Ph: fenilo
 Ts: 4-toluenosulfonilo
 15 Ms: metanosulfonilo
 Me: metilo
 Et: etilo

20 Donde están presentes dos o más posiciones para permitir la sustitución, y la posición sustituida está indicada como un prefijo (por ejemplo, 6-MeO-7-HO representa 6-metoxi-7-hidroxi).

Tabla 1

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
1	1		F: 249	2	1		F: 277
3	2		F: 206	4	3		F: 327
5	3		F: 353	6	3		F: 341
7	3		F: 398	8	3		F: 381
9	3		F: 310	10	3		F: 341

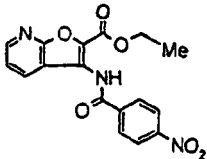
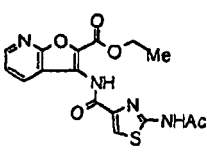
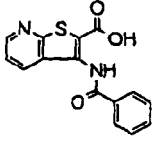
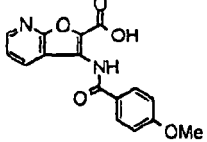
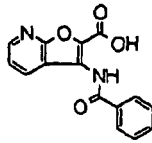
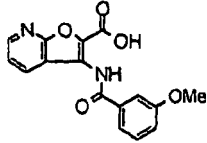
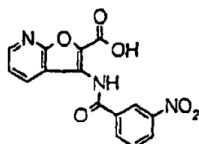
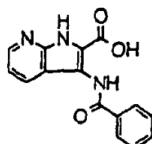
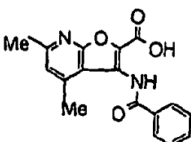
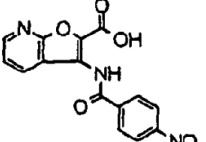
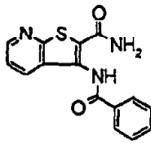
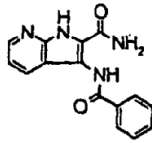
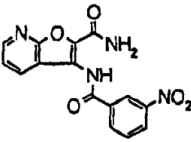
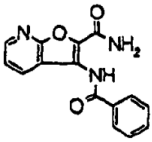
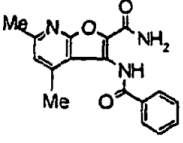
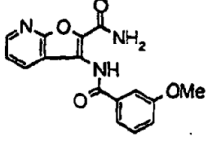
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
11	4		F: 356	12	4		F: 375
13	5		F: 299	14	5		FN: 311
15	5		FN: 281	16	5		FN: 311

Tabla 2

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Rtr	DAT
17	5		FN: 326	18	5		F: 282
19	5		F: 311	20	5		FN: 326
21	6		F: 298	22	6		FN: 279
23	6		FN: 325	24	6		F: 282
25	6		F: 310	26	6		F: 312

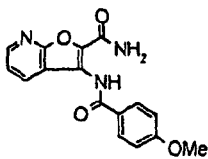
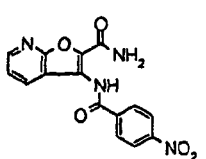
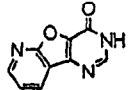
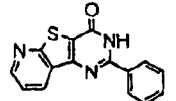
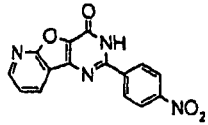
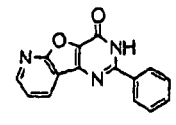
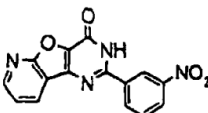
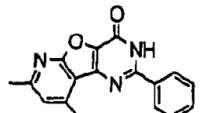
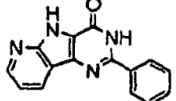
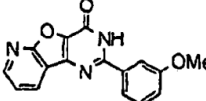
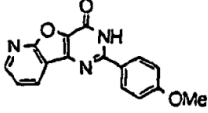
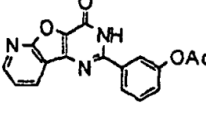
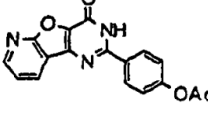
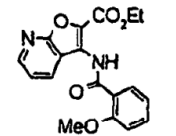
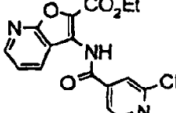
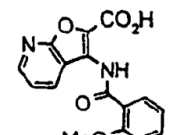
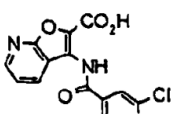
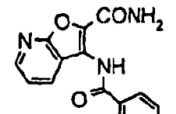
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Rtr	DAT
27	6		F: 312	28	6		FN: 325
29	7		F: 188	30	8		E: 279
31	8		E: 308	32	8		F: 264

Tabla 3

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
33	8		F: 309	34	8		F: 292
35	8		F: 263	36	8		F: 294
37	8		E: 293	38	9		F: 322
39	9		E: 321	40	3		F: 341
41	4		FN: 344	42	5		FN: 311
43	5		FN: 316	44	6		F: 312

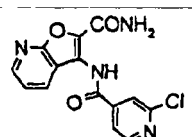
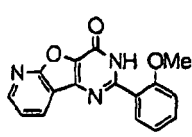
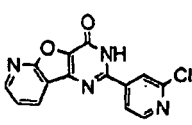
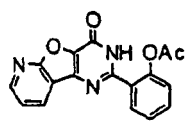
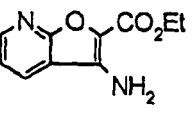
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
45	6		F: 317	46	8		F: 293
47	8		FN: 297	48	9		F: 322
49	19		F: 207				

Tabla 4

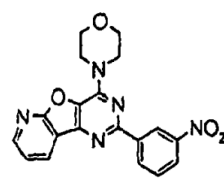
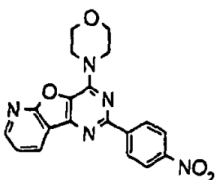
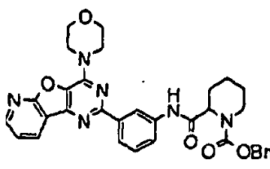
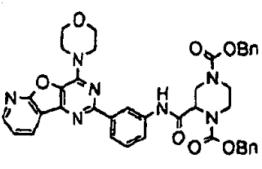
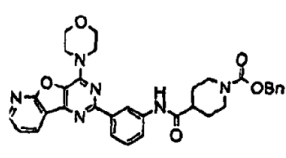
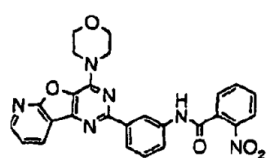
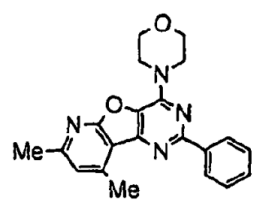
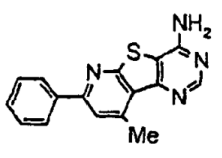
Co	Syn	Str	DAT	Co	Syn	Str	DAT
1	1		F: 378	2	1		E: 377
3	2		F: 593	4	2		N1: 4.15 (4H, t, J=4.4 Hz), 8.52 (1H, s), 10.41 (1H, s).
5	2		F: 593	6	2		F: 497
7	12		M: 206-208	Z	-		mfd. por SPEC S y BioSPE CS B.V. (N° de Cat.: AE-84 8/3855062)

Tabla 5

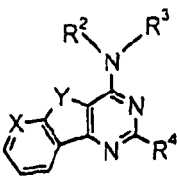
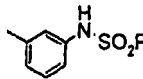
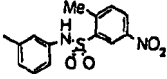
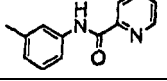
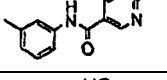
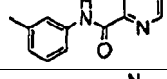
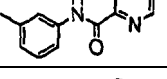
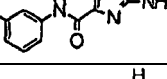
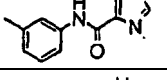
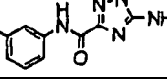
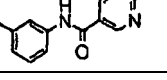
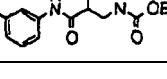
 (I a)							
Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
8	3	N	O			-	M: 229-230; N1: 3,85 (4H, t, J = 4,8 Hz), 7,22-7,25 (1H, m), 10,47 (1H, s)
9	3	N	O			-	M: 291-293; N1: 2,74 (3H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, s)
10	4	N	O			-	M: 266-268; N1: 3,87 (4H, t, J = 4,8 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,78 (1H, s)
11	4	N	O			-	F:487
12	5	N	O			HCl	N1: 3,87 (4H, t, J = 4,8 Hz), 8,87 (1H, s), 11,06 (1H, s)
13	5	N	O			HCl	N1: 3,88 (4H, t, J = 4,8 Hz), 9,34 (1H, s), 10,88 (1H, s)
14	5	N	O			2HCl	N1: 3,86 (4H, t, J = 4,8 Hz), 8,14 (1H, s), 10,85 (1H, s)
15	5	N	O			2HCl	N1: 3,87 (4H, t, J = 4,4 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 11,26 (1H, s)
16	5	N	O			HCl	N1: 3,87 (4H, t, J = 4,4 Hz), 8,84 (1H, s), 10,72 (1H, s)
17	5	N	O			2HCl	M: 203-207; N1: 3,86 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,71 (1H, s)
18	5	N	O				N1: 1,35-1,48 (1H, m), 3,85 (4H, t, J = 4,4 Hz), 10,19 (1H, s)

Tabla 6

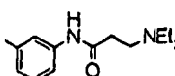
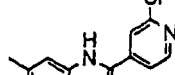
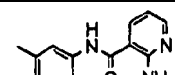
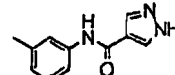
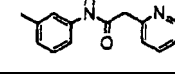
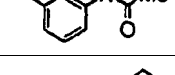
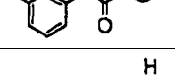
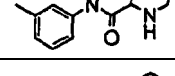
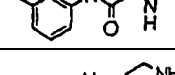
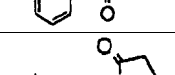
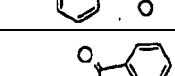
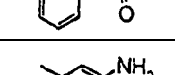
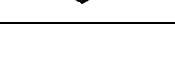
Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
19	5	N	O			2HCl	M: 203-206
20	5	N	O			-	F:487
21	5	N	O			2HCl	M: 173-175; N1: 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,24-8,29 (2H, m), 11,01 (1H, s)
22	5	N	O			HCl	N1: 3,87 (4H, m), 8,30 (2H, s), 10,06 (1H, s)
23	5	N	O			2HCl	N1:4,39 (2H, s), 7,47 (1H, t, J = 7,7 Hz), 10,87 (1H, s)
24	6	N	O			-	N1: 2,09 (3H, s), 3,87 (4H, t, J = 4,9 Hz), 10,11 (1H, s)
25	7	N	O			2HCl	M: 213-217
26	7	N	O			3HCl	M: 203-245
27	7	N	O			2HCl	N1:1,50-1,90 (5H, m), 3,86 (4H, t, J = 4,9 Hz), 11,00 (1H, s)
28	7	N	O			2HCl	N1:1,83-2,06 (4H, m), 3,86 (4H, t, J = 4,4 Hz), 10,37 (1H, s)
29	8	N	O			-	N1: 2,84 (4H, s), 3,85 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,3 8-7,40 (1H, m)
30	9	N	O			HCl	M: 293-295
31	10	N	O			2HCl	M: 237-240

Tabla 7

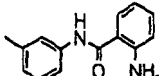
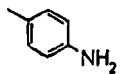
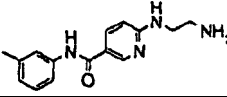
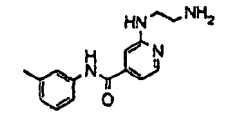
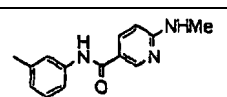
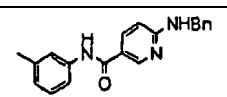
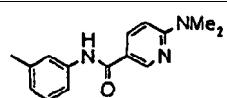
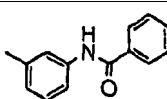
Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
32	10	N	O			2HCl	N1:3,87 (4H, t, J = 4,4 Hz), 7,51 -7,55 (2H, m), 10,68 (1H, s)
33	10	N	O			HCl	M: 262-266; N1: 3,86 (4H, t, J = 4,4 Hz), 8,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,70 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz)
34	11	N	O	NH ₂	H	-	N1: 7,59 (1H, dd, J = 4,8, 7,8 Hz), 7,72 (2H, s a), 8,45 (1H, s)
35	12	N	O			-	M: 237-239
36	12	N	NH			-	M: 248-250
37	12	N	S			-	M: 201-202
38	12	N	O		H	-	M: 182-183
39	12	CH	S			HCl	M: 202-205
40	13	N	O			2HCl	M: 237-240; N1:3,09-3,14(2H, m),7,50 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,59 (1H, s)
41	13	N	O			3HCl	M: 178 (desc.); N1: 3,13-3,16 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 11,04 (1H, s)
42	13	N	O			2HCl	M: 282-285; N1:3,09 (3H, s), 7,51 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,79 (1H, s)
43	13	N	O			2HCl	M: 257-261; N1:4,81 (2H, s), 7,33-7,53 (6H, m), 10,76 (1H, s)
44	14	N	O			2HCl	M: 234-237; N1: 3,32 (6H, s), 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,75 (1H, s)
45	15	N	O			HCl	M: 244-245; N1: 3,87 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,49-7,67 (5H, m), 10,47 (1H, s)

Tabla 8

Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
46	15	N	O			2HCl	N1: 3,87 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,73 (1H, s)
47	15	N	O			2HCl	N1: 3,87 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,86 (1H, s)
48	15	N	O			HCl	M: 195-197; N1: 3,62 (3H, s), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,25 (1H, s)
49	16	N	O			HCl	M: 164-167; N1: 2,55-2,64 (4H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,17 (1H, s)
50	17	N	O			HCl	M: 270-272; N1: 4,15 (4H, t, J = 4,8 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,70 (1H, dd, J = 1,9, 4,9 Hz)
51	17	N	O			HCl	M: 182-184; N1: 3,87 (3H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz)
52	17	N	O			HCl	M: 306 (desc.); N1: 3, 85 (4H, t, J = 4,9 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz)
53	17	N	O			HCl	N1: 2,18 (3H, s), 8,11 (1H, s), 12,50 (1H, s)
54	18	N	O			2HCl	M: 186-190; N1: 4,15 (4H, t, J = 4,4 Hz), 4,59 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz)
55	18	N	O			2HCl	M: 283-286; N1: 1,35-1,47 (1H, m), 4,56 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz)
56	18	N	O			2HCl	M: 233-235; N1: 1,30 (6H, t, J = 7,3 Hz), 4,53 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz)
57	18	N	O			2HCl	M: 275-277; N1: 3,19-3,28 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Tabla 9

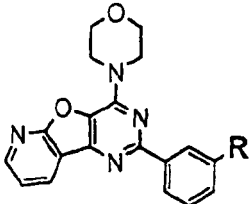
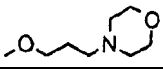
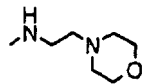
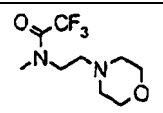
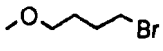
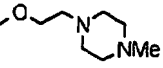
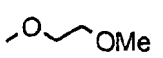
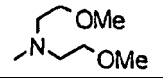
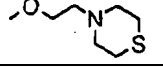
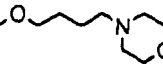
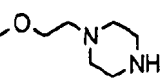
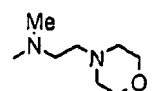
 (I a)				
Co	Syn	R	Sal	DAT
58	47		HCl	N1: 3,29-3,34 (2H, m), 7,46 (1H, t), J=7,8 Hz), 8,68-8,71 (2H, m)
59	48		2HCl	M: 206-210; N1: 4,17 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, s)
60	49	-NHCOCF ₃	-	N1: 3,86 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 5,0, 7,7 Hz), 11,43 (1H, s)
61	18		-	N1: 7,56-7,67 (3H, m), 8,48-8,53 (2H, m), 8,62-8,65 (1H, m)
62	50		-	N1: 3,83-3,88 (6H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,67-8,72 (2H, m)
63	50		-	N1: 1,85-2,07 (4H, m), 4,10-4,14 (6H, m), 8,65-8,70 (2H, m)
64	51		3HCl	N1: 2,85 (3H, s a), 4,16 (4H, t, J = 4,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz)
65	18		-	N1: 4,19 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, s)
66	51		2HCl	M: 196-198; N1: 3,33 (6H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,07-8,11 (2H, m)
67	51		HCl	N1: 4,12 (4H, t, J = 4,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,65-8,69 (2H, m)
68	51		2HCl	M: 243-248; N1: 3,01-3,10 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz)
69	52		3HCl	M: 250-253; N1: 4,56 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz)
70	53		2HCl	N1: 3,05 (3H, s), 4,19 (4H, t, J = 4,4 Hz), 7,91 (1H, s a)

Tabla 10

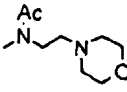
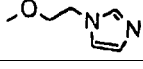
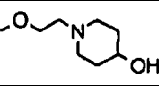
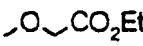
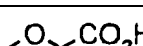
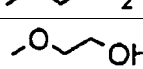
Co	Syn	R	Sal	DAT
71	15		2HCl	M: 244-245; N 1: 1,84 (3H, s), 4,11-4,18 (6H, m), 7,64-7,72 (3H, m)
72	51		2HCl	M: 196-201; N1: 4,15 (4H, t, J = 4,4 Hz), 7,74 (1H, s), 9,34 (1H, s)
73	15		HCl	N1: 5,79 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,30 (1H, d, J = 17,1 Hz), 10,40 (1H, s)
74	51		2HCl	N1: 4,15 (4H, t, J = 4,9 Hz), 4,53-4,56 (2H, m), 8,05 (1H, s)
75	18		HCl	N1: 1,24 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,22 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,89 (2H, s)
76	16		HCl	M: 264-267; N1:4,79 (2H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz)
77	54		HCl	M: 243-244; N1:3,78 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,14 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,98-7,99 (1H, m)

Tabla 11

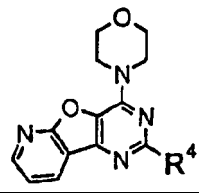
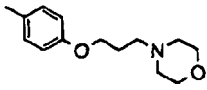
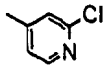
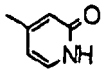
 (I a)				
Co	Syn	R ⁴	Sal	DAT
78	47		2HCl	N1: 3,05-3,14 (2H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz)
79	55		-	N1:4,15 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz)
80	12		-	N1:4,16 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 4,9, 7,3 Hz), 8,34-8,35 (2H, m)
81	56		-	M: 343-347; N1: 7,64 (1H, dd, J = 4,9, 7,3 Hz), 8,66-8,69 (2H, m), 11,72 (1H, a)

Tabla 12

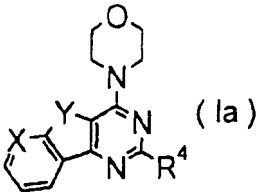
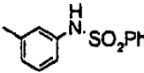
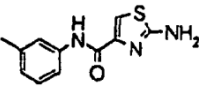
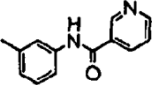
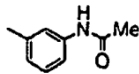
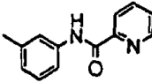
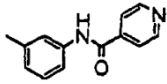
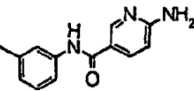
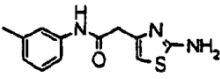
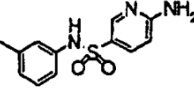
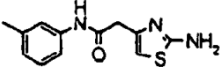
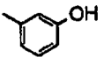
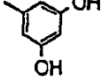
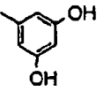
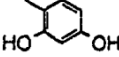
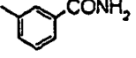
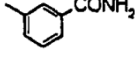
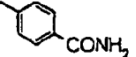
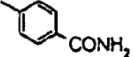
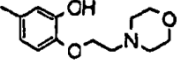
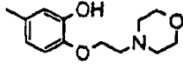
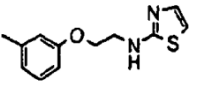
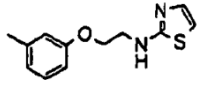
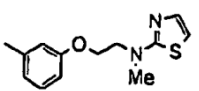
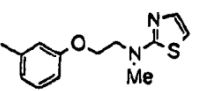
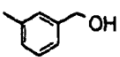
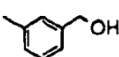
 (Ia)							
Co	X	Y	R ⁴	Co	X	Y	R ⁴
A1	N	S		A2	N	S	
A3	N	S		A4	N	S	
A5	N	S		A6	N	S	
A7	N	S		A8	N	O	
A9	N	O		A10	N	S	
A11	N	S		A12	N	S	
A13	N	O		A14	N	S	
A15	N	O		A16	N	S	
A17	N	O		A18	N	S	
A19	N	O		A20	N	S	
A21	N	O		A22	N	S	
A23	N	O		A24	N	S	
A25	N	O		A26	N	S	

Tabla 13

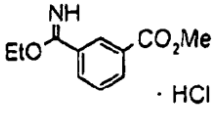
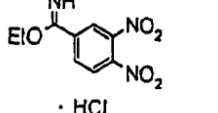
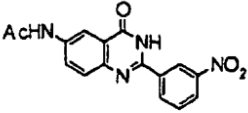
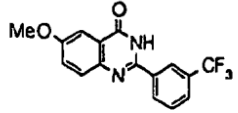
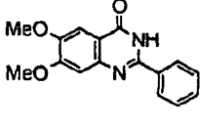
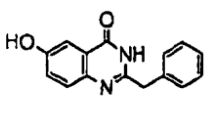
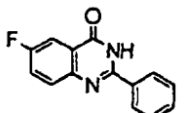
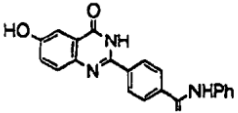
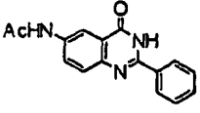
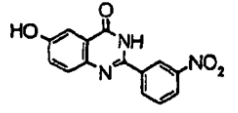
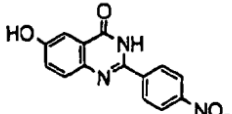
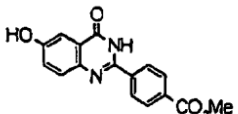
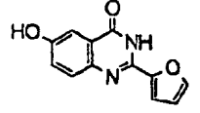
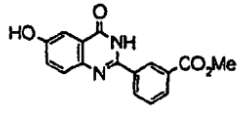
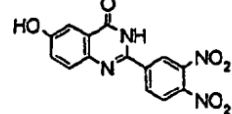
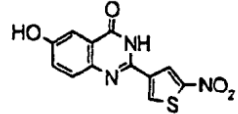
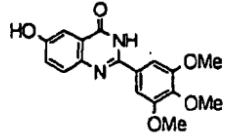
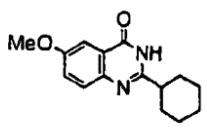
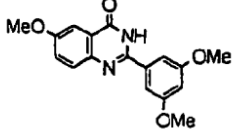
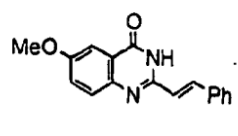
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
50	10		F: 208	51	10		F: 240
52	11		E: 324	53	11		F: 321
54	11		F: 283	55	11		F: 253
56	11		F: 241	57	11		F: 321
58	11		F: 280	59	11		FN: 282
60	11		FN: 282	61	11		F: 297
62	11		FN: 227	63	11		F: 297
64	11		F: 329	65	11		F: 290
66	11		F: 329	67	12		F: 259
68	12		F: 313	69	12		F: 279

Tabla 14

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
70	12		F: 271	71	12		F: 254
72	13		F: 255	73	13		F: 293
74	14		F: 407	75	14		F: 317
76	14		F: 393	77	15		F: 299
78	15		F: 281	79	15		F: 397
80	15		F: 287	81	15		F: 321
82	15		F: 282	83	16		FN: 324
84	16		F: 271	85	16		F: 371
86	16		F: 339	87	16		FN: 369
88	16		F: 332	89	16		F: 339

Tabla 15

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
90	16		F: 326	91	16		F: 400
92	17		F: 339	93	17		F: 341
94	17		F: 369	95	18		FN: 359
96	3		F: 286	97	3		F: 287
98	3		F: 287	99	3		F: 292
100	3		F: 302	101	3		F: 422
102	8		F: 254	103	8		F: 254
104	8		F: 382	105	8		F: 269
106	9		F: 281	107	9		F: 283
108	9		F: 282	109	9		F: 282

Tabla 16

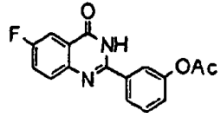
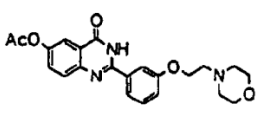
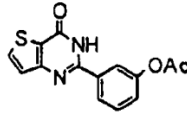
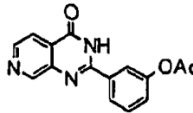
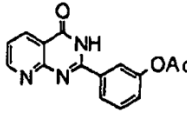
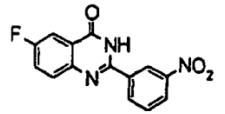
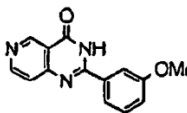
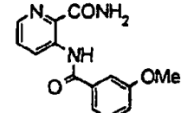
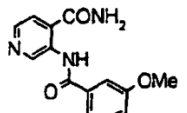
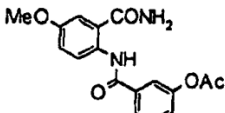
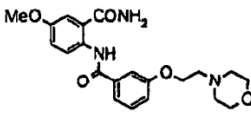
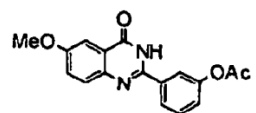
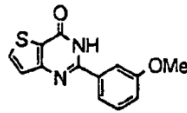
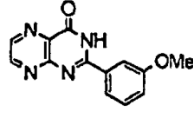
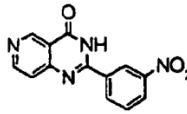
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
110	9		F: 299	111	9		F: 410
112	9		F: 286	113	9		F: 282
114	9		F: 282	115	11		F: 286
116	20		F: 254	117	21		F: 272
118	21		F: 272	119	22		F: 329
120	22		F: 400	121	23		F: 311
122	24		F: 259	123	24		F: 255
124	24		F: 269				

Tabla 17

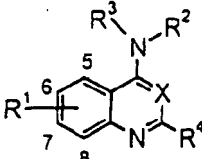
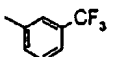
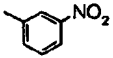
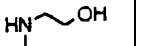
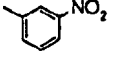
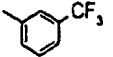
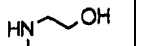
 (I b)							
Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
82	19	N	H			-	M:111-112;N2:3,86 (4H, m), 3,95 (4H, m), 8,56 (2H, m)
83	19	N	6-F			-	M: 157-159; N2: 3,80 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,94 (4H, t, J = 4,7 Hz), 8,50-8,54 (2H, m)
84	19	N	6-MeO-7-MeO			-	M: 182-186
85	19	N	6-NO ₂			-	M: 238-240;N1: 3,83 (4H, t, J = -4,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,4 Hz)
86	19	N	6-AcHN			-	M: 121-124
87	19	N	6-MeO			-	M: 145-146;N1: 3,79 (4H, m), 3,87 (4H, m), 3,94 (3H, s)
88	19	N	6-AcHN			-	N1: 8,52 (1H, s), 8,86 (1H, m), 10,36 (1H, s)
89	19	N	6-MeO			-	M: 161-163
89	19	N	6-MeO			-	M: 218-220
90	19	N	6-MsHN			-	N1:3,10(3H, s), 3,80-3,90 (8H, m), 10,18(1H, s)
91	19	CH	6-MeO			-	N 1:3,92(8H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22 (2H, m)
92	20	N	6-MeO-7-OH			-	M: 202-204;N1: 3,70 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,98 (3H, s), 7,07 (1H, s)
93	20	N	6-HO			-	M: 203-205;N1: 3,79 (4H, m), 3,87 (4H, m), 10,22 (1H, s)
94	20	N	6-HO			-	M: 222-225 (desc.); N1:3,72 (4H, m), 4,82(1 H, s a), 8,01 (1H, s a)

Tabla 18

Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
96	20	N	6-HO			-	M: 296-345 (desc.)
97	21	N	6-H ₂ N			-	M:184-186
98	22	N	6-OHCHN-			-	M: 218-222; N1: 3,79 (4H, t, J = 4,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,5 Hz) 10,59 (1H, s)
99	23	N	6-HO			-	M: 243-249; N1: 4,07 (2H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,00 (1H, s)
100	23	N	6-HO			-	M: 258-262 (desc.)
101	23	N	6-HO		H	-	M: 259-260; N1: 3,57 (4H, t, J = 4,7 Hz), 8,55 (1H, s) 10,12 (1H, s)
102	23	N	6-HO			-	M: 249-250; N1: 3,82 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 10,08 (1H, s)
103	23	N	6-HO			-	M: 221-225; N1:1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,12 (1H, s)
104	23	N	6-HO			-	M: 139-141
105	24	N	6-AcMeN-			-	M: 204-206
106	25	N	6-TsHN-			-	M: 199-200; N1: 2,32 (3H, s) 3,62 (4H, t, J = 4,4 Hz), 10,65 (1H, s)
107	26	N	6-Me ₂ N-			-	M: 124-125
108	27	N	6-HO			0,5 HCl	M: 268-271
109	28	N	6-HO		Me	-	M: 281-284

Tabla 19

Co	Ej.	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
110	29	N	7-HO			-	M:245-246
111	29	N	6-HO			-	M: 266-269; N1: 3,74 (4H, t, J = 4,4 Hz), 8,66 (2H, d, J = 9,1 Hz), 10,29 (1H, s)
112	29	N	6-HO			-	M: 226-227
113	29	N	6-HO			-	N1: 1,94 (2H, m), 2,69 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz)
114	29	N	6-HO			-	M: 275-277; N1: 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 10,09 (1H, s a)
115	29	N	6-HO			-	M: 280 (desc.)
116	29	N	6-HO			-	M: 239-241
117	29	N	6-HO			-	M: 184-186; N1:3,92 (3H, s), 9,03 (1H, br), 10,19 (1H, s)
118	29	N	6-HO			-	M: 280-284; N1: 3,68 (4H, t, J = 4,5 Hz), 9,49 (1H, s), 10,12 (1H, s)
119	29	N	6-HO			-	M: 306-311 (desc.); N1: 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,29 (2H, s), 10,10 (1H, s)
120	29	N	6-HO			-	M: 254-255
121	29	N	6-HO			-	M: 288-290
122	29	N	6-HO			-	M: 188-190; N1: 3,80 (3H, s), 13,83 (3H, s), 10,06 (1H, s)
123	29	N	6-HO			-	M: 224-227

Tabla 20

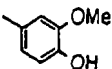
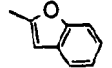
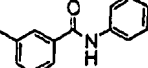
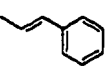
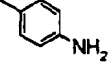
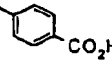
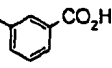
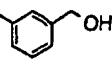
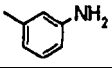
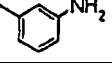
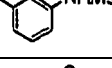
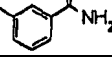
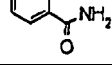
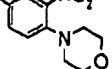
Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
124	29	N	6-HO			-	M: 285-288; N1: 3,88 (3H, s), 9,37 (1H, s), 10,03 (1H, s)
125	29	N	6-HO			-	M: 310-313; N1: 3,71 (4H, m), 3,87 (4H, m), 10,23 (1H, s)
126	29	N	6-HO			-	M: 178-180
127	30	N	6-HO			-	M: 260-263; N1: 3,64 (4H, m), 3,86 (4H, m), 1H, 10,12 (1H, s)
128	30	N	6-HO			-	M: 280-282
129	31	N	6-HO			-	M: 285 (desc.); N1: 3,62 (4H, t, J = 4,7 Hz), 5,51 (2H, a), 9,95 (1H, s)
130	32	N	6-HO			-	M: 305 (desc.)
131	32	N	6-HO			-	M: 306-309; N1: 3,71 (4H, t, J = 4,9 Hz), 10,18 (1H, s), 13,08 (1H, s)
132	33	N	6-HO			-	M: 204-206; N1: 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,9 Hz), 10,13 (1H, s)
133	34	N	6-HO			-	M: 274-277; N1: 5,17 (2H, s a), 6,66 (1H, m), 10,08 (1H, s)
134	34	N	6-MsHN			-	N1: 3,07 (3H, s), 3,72-3,77 (4H, m), 10,07 (1H, s a)
135	35	N	6-HO			-	M: 266-267
136	36	N	6-HO			-	M: 261-264; N1: 8,10 (1H, a), 8,91 (1H, t, J = 1,4), 10,17 (1H, s)
137	36	N	6-HO			-	M: 306-309
138	37	N	6-HO			-	M: 245-248

Tabla 21

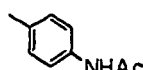
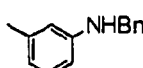
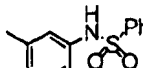
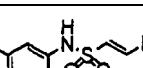
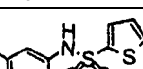
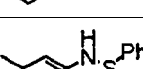
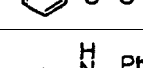
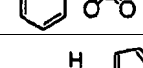
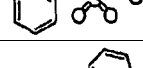
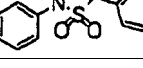
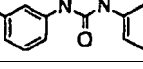
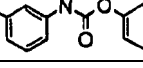
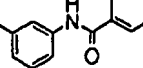
Co	SynX		R1	NR ² R ³	R4	Sal	DAT
139	38	N	6-HO			-	M: 296-299; N1: 2,08 (3H, s), 10,08 (1H, s), 10,11 (1H, s)
140	39	N	6-HO			-	M:152-157
141	40	N	6-HO			-	M: 225-228;N1: 8,21 (1H, m), 10,16 (1H, s a), 10,44 (1H, s a)
142	40	N	6-HO			-	M: 206-207; N1: 8,33 (1H, s), 10,12 (1H, s), 10,18 (1H, s)
143	40	N	6-HO			-	M: 172-174
144	40	N	6-AcHN			-	M: 145-150;N1: 8,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,33 (1H, s a), 10,44 (1H, s a)
145	40	N	6-MsHN			-	M: 234-236; N1: 3,08 (3H, s), 3,74-3,79 (4H, m), 10,30 (2H, a)
146	40	N	6-AcHN			-	M: 145-148; N1: 2,12 (3H, s), 10,34 (1H, s), 10,56 (1H, s)
147	40	N	6-AcHN			-	M: 290(d); N1: 2,12 (3H, s), 10,32 (1H, s), 10,83 (1H, s)
148	41	N	6-HO			-	M: 167-169
149	42	N	6-HO			-	M: 144-147
150	43	N	6-HO			-	M: 175-178; N1: 3,71-3,73 (4H, m), 10,17 (1H, s), 10,68 (1H, s)
151	43	N	6-HO			-	M: 239-243; N1: 2,33-2,42 (1H, m), 3,66-3,69 (4H, m), 9,96 (1H, s)

Tabla 22

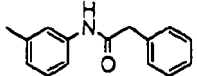
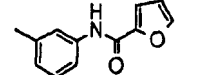
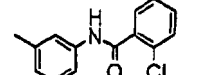
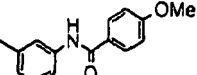
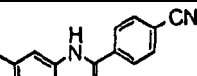
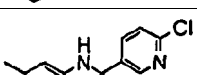
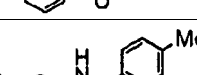
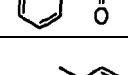
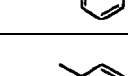
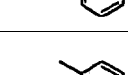
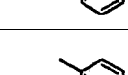
Co	Ej.		XR ¹	NR ² -R ³	R ⁴	Sal	DAT
152	43	N	6-HO			-	M: 214-216; N1: 3,68-3,70 (6H, m), 10,14 (1H, s), 10,34 (1H, s)
153	43	N	6-HO			-	M: 246-247
154	43	N	6-HO			-	M: 251-252
155	43	N	6-HO			-	N1:3,86(3H, s), 10,14 (1H, s), 10,26(1H, s)
156	43	N	6-HO			-	M:182-183
157	43	N	6-HO			-	N1: 3,72-3,74 (4H, m), 9,70-9:99 (1H, br),10,45 (1H, s a)
158	43	N	6-HO			-	M: 232-233
159	44	N	0 H BOV-6- °			-	M:182-183
160	45	N	M H 6- ⁵			-	M: 224-227
161	45	N	^P KVN _v 6- ^{AS}			-	M: 199-202;N1: 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz),8,49(2H, m), 10,7 (1H, s a)
162	46 C	H	6-HO			-	M: 250-253

Tabla 23

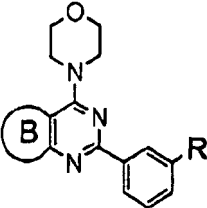
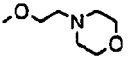
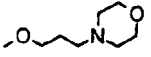
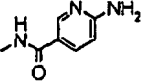
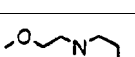
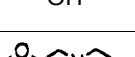
 (I b)					
Co	Syn	B	R	Sal	DAT
163	17		OMe	2HCl	N1: 3,84 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,89 (3H, s), 9,55 (1H, s)
164	17		OH	HCl	M: 261-266; N1: 3,84 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,91 (1H, s), 9,53(11-1, s)
165	18			3HCl	M: 167-170; N1: 3,61 (2H, s a), 4,61 (2H, t, J = 4,9 Hz), 9,54 (1H, s)
166	47			3HCl	N1: 3,26-3,31 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 9,53 (1H, s)
167	17		NO ₂	HCl	M: 272-273; N1: 4,20 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,52 (1H, s)
168	34		NH ₂	2HCl	M: 195-200; N1: 4,25 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 9,55 (1H, s)
169	57		NHAc	HCl	N1: 2,10 (3H, s), 9,52 (1H, s), 10,32 (1H, s)
170	3		NHSO ₂ Ph	HCl	N1: 8,75 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,49 (1H, s), 10,62 (1H, s)
171	2			2HCl	M: 200-203; N1: 8,89-8,90 (1H, m), 9,53 (1H, s), 10,84 (1H, s)
172	17		OH	HCl	M: 233-238; N1: 4,73 (4H, a), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,02 (1H, br)
173	18			2HCl	M: 201 -206; N1: 3,19-3,29 (2H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,50 (1H, a)
174	17		OH	HCl	M: 269-274; N1: 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,44 (1H, s)
175	18			2HCl	N1: 3,20-3,29 (2H, m), 4,60 (2H, t, J = 4,9 Hz), 9,50 (1H, s)

Tabla 24

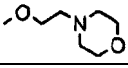
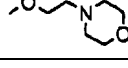
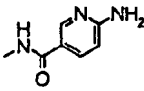
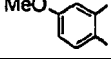
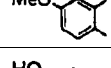
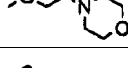
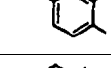
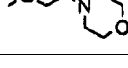
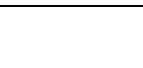
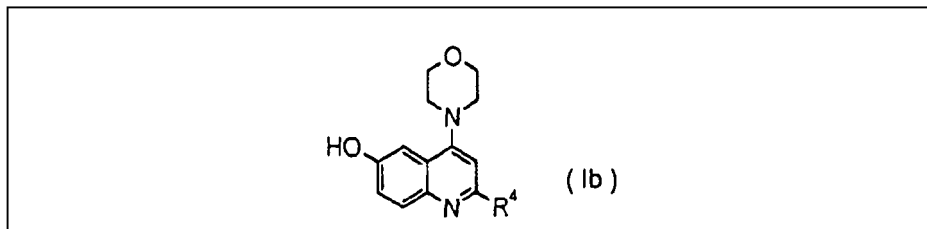
Co	Syn	B	R	Sal	DAT
176	17		OMe	HCl	M: 159-162; N1: 3,89 (3H, s), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz)
177	17		OH	HCl	M: 274-279; N1: 4,22 (4H, t, J = 4,9 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,05 (1H, a)
178	18			2HCl	N1: 4,59 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz)
179	17		OH	HCl	M: 235-237; N1: 4,19 (4H, s a), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,27-8,34 (1H, m)
180	18			2HCl	N1: 4,19 (4H, s a), 8,28 (1H, s a), 8,57 (1H, a)
181	17		NO ₂	HCl	N1: 3,78-3,79 (4H, m), 7,83-7,89 (3H, m), 8,88 (1H, d, J = 7,8 Hz)
182	34		NH ₂	2HCl	N1: 4,11 (4H, s a), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz)
183	57		NHAc	HCl	N1: 2,10 (3H, s), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 10,25 (1H, s)
184	3		NHSO ₂ Ph	HCl	N1: 4,10 (4H, s a), 8,17-8,28 (3H, m), 10,83 (1H, s)
185	2			2HCl	M: 196-201; N1: 4,15 (4H, s a), 8,85-8,87 (2H, m), 10,97 (1H, s)
186	17		OH	HCl	M: 252-258; N1: 3,95 (3H, s), 4,23 (4H, s a), 10,04 (1H, br)
187	18			2HCl	N1: 4,67 (2H, t, J = 4,9 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, a)
188	17			2HCl	M: 266-267; N1: 4,60-4,63 (2H, m), 8,16 (1H, s), 10,68 (1H, a)
189	17		OH	HCl	M: 214-220; N1: 4,26 (4H, a), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,82(11-1, s)
190	17		OH	HCl	M: 207-210; N1: 7,40 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,3 Hz)
191	17		OH	HCl	M: 262-268 (d); N1: 4,58 (4H, a), 8,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,0 Hz)
192	58		OH	2HCl	M: 270-273; N1: 4,66-4,68 (2H, m), 7,55 (1H, s a), 10,05 (1H, a)

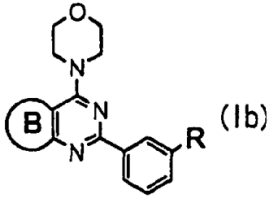
Tabla 25



5

Co	I R ⁴	Co	R ⁴	Co	R ⁴
B1		B2		B3	
B4		B5		B6	

Tabla 26

 (Ib)								
Co	B	R	Co	B	R	Co	B	R
B7		CO ₂ NHMe	B8		OH	B9		OH
B10		CH ₂ OH	B11		CH ₂ OH	B12		CH ₂ OH
B13		CONH ₂	B14		CONH ₂	B15		CONH ₂
B16		OH	B17		OH	B18		OH
B19		CH ₂ OH	B20		CH ₂ OH	B21		CH ₂ OH
B22		CONH ₂	B23		CONH ₂	B24		CONH ₂
B25		OH	B26		OH	B27		OH
B28		CH ₂ OH	B29		CH ₂ OH	B30		CH ₂ OH
B31		CONH ₂	B32		CONH ₂	B33		CONH ₂

5 Los procedimientos sintéticos de los compuestos de partida mostrados en las tablas anteriores se explican en los siguientes Ejemplos de Referencia.

10 Ejemplo de Referencia 1: Una suspensión de 2-cloro-3-cianopiridina, glicolato de etilo y carbonato sódico en 3-metil-1-butanol se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se evaporó y agua se añadió al residuo para que cristalizara para dar el Compuesto del Ejemplo de Referencia (a continuación en el presente documento, abreviado como Rco) 1.

15 Ejemplo de Referencia 2: Una suspensión de 2-cloro-3-cianopiridina, clorhidrato de éster etílico de glicina y carbonato sódico en 3-metil-1-butanol se calentó a reflujo durante 6 días. El disolvente se evaporó. Después de que el residuo obtenido se diluyera con acetato de etilo y agua, los sólidos insolubles se retiraron por filtración. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol, se añadió etóxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se concentró y se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar Rco 3.

20 Ejemplo de Referencia 3: Se añadieron dimetilaminopiridina y cloruro de benzoilo a una solución de éster etílico del ácido 3-aminotieno [2,3-b]piridin-2-carboxílico en piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. Se añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa

orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar Rco 4.

5 Ejemplo de Referencia 4: Se añadió oxiclورو de fósforo a una solución de Rco 49 y ácido 4-nitrobenzoico y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadieron hielo y agua. Los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 11.

10 Ejemplo de Referencia 5: Se añadió hidróxido sódico 1 M a una solución de Rco 4 en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió ácido clorhídrico 1 M. Los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 13.

15 Ejemplo de Referencia 6: Se añadió cloruro de tionilo a Rco 13. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. Se añadieron DMF y amoniaco acuoso al residuo obtenido y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla resultante y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar Rco 21.

Ejemplo de Referencia 7: Se añadió formamida a Rco 1 y la mezcla se agitó a 200 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 29.

20 Ejemplo de Referencia 8: Se añadió hidróxido potásico 2 M a una solución de Rco 21 en metanol y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 30.

25 Ejemplo de Referencia 9: Se añadieron ácido acético y ácido bromhídrico al 48% a Rco 36 y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. Después de la solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato sódico y anhídrido acético al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se le añadieron hielo y después agua con refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 38.

30 Ejemplo de Referencia 10: Se añadió etanol a una solución de éster metílico del ácido 3-cianobenzoico en cloroformo y se pasó cloruro de hidrógeno gaseoso por la mezcla a 0 °C durante 15 minutos. Además, la solución se cerró herméticamente y la solución se agitó a 0 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió éter y los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 50.

35 Ejemplo de Referencia 11: Se añadió 2-propanol a una mezcla de ácido 5-acetoamidoantranílico, clorhidrato de éster etílico del ácido 3-nitrobenzoimídico y metóxido sódico y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió para dar Rco 52.

40 Ejemplo de Referencia 12: Una solución de cloruro de ciclohexanocarbonilo en benceno se añadió gota a gota a una solución de 2-amino-5-metoxibenzamida y dimetilaminopiridina en piridina a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 M e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se concentró y el residuo obtenido se disolvió con metanol. Se añadió hidróxido sódico 2 M. Después de calentar la solución de reacción a reflujo durante 2 horas, se neutralizó con ácido clorhídrico 12 M. El disolvente se evaporó y los cristales se filtraron para dar Rco 67.

45 Ejemplo de Referencia 13: Se añadieron THF y DMF a una mezcla de 2-amino-5-metoxibenzamida, clorhidrato de EDCl, HOBt y ácido pirazincarboxílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se evaporaron y los cristales se recogieron y se disolvieron en metanol e hidróxido sódico 2 M. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se neutralizó con ácido clorhídrico 12 M. Los cristales obtenidos se recogieron para dar Rco 72.

50 Ejemplo de Referencia 14: Se añadieron dimetilaminopiridina, TEA, etanol y cloruro de tosilo a una suspensión de Rco 55 en cloroformo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió DMSO para dar una solución. Después, la solución de reacción se agitó durante 12 horas. De nuevo, se añadieron dimetilaminopiridina, TEA y cloruro de tosilo y la solución de reacción se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo y purificado de acuerdo con un procedimiento convencional para dar Rco 74.

60 Ejemplo de Referencia 15: Se añadió ácido bromhídrico al 48% a una solución de Rco 70 en ácido acético y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se concentró y al residuo obtenido se le añadieron acetato sódico y anhídrido acético. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se concentró y se añadió éter a la solución, seguido de recolección de los cristales para dar Rco 77.

Ejemplo de Referencia 16: Se añadieron acetato sódico y anhídrido acético a Rco 60 y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 83.

5 Ejemplo de Referencia 17: Se añadió metóxido sódico a una solución de clorhidrato de éster etílico de 3-hidroxibenzoimidato y ácido 5-hidroxiantranílico en metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recogió. Al precipitado obtenido se le añadieron acetato sódico y acetato anhídrido y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de dejar enfriar la solución de reacción, los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 92.

10 Ejemplo de Referencia 18: Se añadió ácido clorhídrico concentrado a Rco 52 y la mezcla se agitó a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 6-amino-2-(3-nitrofenil)-3H-quinazolina-4-ona. Después de neutralizar el compuesto obtenido, piridina, se añadieron dimetilaminopiridina y cloruro de metanosulfonilo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, el disolvente se evaporó y los cristales se recogieron para dar Rco 95.

15 Ejemplo de Referencia 19: Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) a una solución de 2-cloro-3-cianopiridina y glicolato de etilo en etanol y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a presión reducida y se cristalizó para dar Rco 49.

20 Ejemplo de Referencia 20: Se añadió amoníaco acuoso a una solución de Rco 96 en metanol y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El metanol de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y los cristales se recogieron para dar Rco 116.

25 Ejemplo de Referencia 21: Se añadió amoníaco acuoso a una solución de Rco 98 en metanol y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El metanol de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y los cristales se recogieron para dar Rco 117.

30 Ejemplo de Referencia 22: Se añadieron clorhidrato de EDCI y HOBt a una solución de ácido 3-acetoxibenzoico en DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió 2-amino-5-metoxibenzamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron agua y THF. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se evaporó a presión reducida y cristalizó para dar Rco 119.

35 Ejemplo de Referencia 23: Se añadió anhídrido acético a Rco 105 y acetato sódico y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora y 15 minutos. Después de la refrigeración, los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 121.

40 Ejemplo de Referencia 24: Se añadió amoníaco acuoso a una solución de Rco 99 en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 días. El disolvente se evaporó a presión reducida y los cristales se recogieron para dar una mezcla de amido-3-(3-metoxibenzoilamino)tiofeno-2-carboxilato y Rco 122. Se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M a una solución de esta mezcla en 2-propanol y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 21 horas. Después de enfriar, se neutralizó y los cristales precipitados se recogieron para dar Rco 122.

45 EJEMPLO 1: Se añadió oxiclورو de fósforo a Rco 33 y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se concentró azeotrópicamente con tolueno. Se añadió morfolina al residuo obtenido y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y los cristales obtenidos se lavaron con cloroformo y agua para dar el Compuesto (, en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como Co) 1.

50 EJEMPLO 2: Se añadieron piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo, HOBt y clorhidrato de EDCI a una solución de una forma libre de Co 31 en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después de diluir con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cristalizó para dar Co 3.

55 EJEMPLO 3: Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (6,02 ml) a una solución de una forma libre de Co 31 (13,6 g) en piridina (480 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 96:4) y se recristalizó (etanol) para dar Co 8 (15,6 g).

EJEMPLO 4: Se añadieron clorhidrato de cloruro de picolinoilo (9,40 g) y TEA (14,7 ml) a una solución de una forma libre de Co 31 (15,3 g) en THF (1 l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadió más cantidad de clorhidrato de cloruro de picolinoilo (4,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de disolver en acetato de etilo, la solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 96:4) y se recristalizó (etanol) para dar Co 10 (15,4 g).

EJEMPLO 5: Se añadieron ácido 3-hidroxipicolínico (140 mg), clorhidrato de EDCI (190 mg) y HOBt (135 mg) a una solución de una forma libre de Co 31 (300 mg) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió con acetato de etilo y THF. La solución se lavó con agua e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100 :1). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo a una solución del residuo obtenido en cloroformo y metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se cristalizó en metanol para dar Co 12 (207 mg).

EJEMPLO 6: Una suspensión de una forma libre de Co 31 (300 mg), anhídrido succínico (519 mg) y ácido acético (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) y se recristalizó (metanol) para dar Co 24 (106 mg).

EJEMPLO 7: A una solución de Co 18 (300 mg) en THF (12 ml) y etanol (12 ml) se le añadió Pd al 10%-C (35 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas. La solución de reacción se filtró con Celite. Después de la concentración del filtrado a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2 - 80:20) para dar una forma libre de Co 25 (178 mg). Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,00 ml) a una solución de la forma libre obtenida (153 mg) en THF (35 ml) y metanol (20 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida y se recristalizó (metanol) para dar el diclorhidrato de Co 25 (119 mg).

EJEMPLO 8: Una suspensión de una forma libre de Co 31 (300 mg), anhídrido succínico (519 mg) y ácido acético (1 ml) se agitó a 100 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) y se recristalizó (metanol) para dar Co 29 (57 mg).

EJEMPLO 9: Se añadieron N-carboetoxifalimida (262 mg) y TEA (0,166 ml) a una solución de una forma libre de Co 31 (346 mg) en THF (60 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 día. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua y se recogió para dar una forma libre de Co 30 (374 mg). Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,55 ml) a una solución de la forma libre obtenida (371 mg) en THF (200 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron para dar el clorhidrato de Co 30 (287 mg).

EJEMPLO 10: Se suspendieron Co 1 (22,4 g) y cloruro de amonio (1,59 g) en una mezcla de etanol (717 ml) y agua (269 ml). Después, se añadió hierro (33,2 g) y la solución se calentó a reflujo durante 9 horas. Mientras la solución de reacción aún permanecía caliente, se añadió THF caliente y la mezcla se filtró con Celite. Después de que se evaporara la mayor parte del disolvente a presión reducida, el precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico para dar una forma libre de Co 31 (18,9 g). Se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,870 ml) a una solución de la forma libre obtenida (101 mg) en THF (25 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron, y se lavó con metanol para dar el diclorhidrato de Co 31 (75 mg).

EJEMPLO 11: Una solución de Rco 1 (1,03 g) en formamida (12 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los sólidos obtenidos se recogieron para dar Rco 29 (648 mg). Se añadió oxiclóruo de fósforo (7 ml) a una solución de Rco 29 obtenido (630 mg) en piridina (3,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se le añadió tolueno (7 ml). Después de añadir lentamente gota a gota morfolina (7 ml) con refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Además, se añadieron THF (3 ml) y morfolina (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 días y después se concentró a presión reducida. Después de diluir el residuo con acetato de etilo, los cristales se recogieron, se lavaron con acetato de etilo, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y agua y se recristalizaron (etanol) para dar Co 34 (372 mg).

EJEMPLO 12: Se añadió oxiclóruo de fósforo (5 ml) a Rco 32 (396 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 50 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después de añadir lentamente gota a gota morfolina (10 ml) al residuo obtenido con refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo y agua, y se recristalizaron (etanol) para dar Co 35 (411 mg).

EJEMPLO 13: Se añadió etilendiamina (1,85 ml) a Co 11 (303 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 80:20) y se cristalizó (metanol) para dar una forma libre de Co 40 (269 mg). La forma libre obtenida (266 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 7 y el residuo obtenido se recrystalizó (metanol) para dar el diclorhidrato de Co 40 (153 mg).

EJEMPLO 14: Se añadió DMF(10 ml) a Co 11 (285 mg) y la solución se agitó a 110 °C durante 2 horas y a 80 °C durante 27 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF. La solución de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para dar una forma libre de Co 44 (167 mg). se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,283 ml) a una solución de la forma libre obtenida (70 mg) en THF (5 ml) y metanol (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron para dar el diclorhidrato de Co 44 (72 mg).

EJEMPLO 15: Se añadió cloruro de benzoílo (0,118 ml) a una solución de una forma libre de Co 31 (297 mg) en piridina (20 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF. La solución de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó (metanol) para dar una forma libre de Co 45 (301 mg). La forma libre obtenida (287 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 7 para dar cristales de clorhidrato de Co 45 (249 mg).

EJEMPLO 16: Se añadió en dos porciones hidróxido sódico 1 M (11 ml) a una solución de una forma libre de Co 48 (171 mg) en metanol (60 ml) y THF (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El precipitado se recogió, y se lavó con agua y éter dietílico. Los cristales obtenidos se recrystalizaron (metanol/éter dietílico) para dar Co 49 (116 mg).

EJEMPLO 17: Se añadió oxiclورو de fósforo (5 ml) a Rco 38 (452 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Después de añadir THF (5 ml) y después añadir lentamente gota a gota morfolina (4 ml) al residuo obtenido con refrigeración con hielo, el baño de hielo se retiró y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con agua y éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para dar una forma libre de Co 50 (411 mg). La forma libre obtenida (183 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 7 y se recrystalizó (metanol) para dar el clorhidrato de Co 50 (129 mg).

EJEMPLO 18: Se añadieron clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,53 g) y carbonato potásico (1,90 g) a una solución de una forma libre de Co 50 (956 mg) en DMF (35 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2,5 días. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con agua y éter dietílico y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) y cristalizó (metanol) para dar una forma libre de Co 54 (1,16 g). Se añadió ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (1,14 ml) a una solución de la forma libre obtenida (1,05 g) en THF (140 ml) y metanol (70 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el material se recrystalizó (metanol) para dar cristales de diclorhidrato de Co 54 (1,18 g).

EJEMPLO 19: Se añadió oxiclورو de fósforo (5 ml) a 2-fenil-3H-quinazolina-4-ona (450 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales incoloros obtenidos se disolvieron en benceno (10 ml) y se añadió morfolina (325 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 5:1) y se recrystalizó (hexano/benceno) para dar Co82 (136 mg).

EJEMPLO 20: Se añadió cianuro sódico (132 mg) a una solución de Co 84(190 mg) en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar capa orgánica con salmuera y secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó (hexano/acetato de etilo) para dar Co 92 (40 mg).

EJEMPLO 21: Se añadió hierro (415 mg) a una solución de Co 85 (500 mg) en ácido acético (12 ml) y la mezcla se agitó a 105 °C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se añadieron cloroformo e hidróxido sódico 1 M. La solución se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 90 minutos. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió hidróxido sódico 1 M y se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 50:1) y se recristalizó (cloroformo/hexano) para dar Co 97 (374 mg).

EJEMPLO 22: Se añadió anhídrido acético (3 ml) a una solución de Co 97 (149 mg) en ácido fórmico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 50:1) y se recristalizó (cloroformo/hexano) para dar Co 98 (46 mg).

EJEMPLO 23: Se añadió oxiclورو de fósforo (3 ml) a Rco 74 (270 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió morfina (10 ml). Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1), se añadieron etanol (2 ml) e hidróxido potásico al 20% (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se lavaron con una mezcla de acetato de etilo y hexano y se recristalizaron (acetato de etilo /hexano) para dar Co 99 (30 mg).

EJEMPLO 24: Se añadieron hidróxido sódico (43 mg), carbonato potásico (37 mg) y hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (2 mg) a una solución de Co 86 (95 mg) en tolueno (15 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 0,5 horas, seguido de la adición de sulfato de dimetilo (34 mg) y agitación a 35 °C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 20:1) y se recristalizó (cloroformo/hexano) para dar Co 105 (62 mg).

EJEMPLO 25: Se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (124 mg) y piridina (1 ml) a una solución de Co 97 (200 mg) en cloroformo (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó (cloroformo/hexano) para dar Co 106 (165 mg).

EJEMPLO 26: Se añadieron formalina al 35% (5 ml) y ácido fórmico (5 ml) a Co 97 (250 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 90 minutos. Después de la mezcla se dejó enfriar, se añadió hidróxido sódico 1 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1) y se recristalizó (cloroformo/hexano) para dar Co 107 (133 mg).

EJEMPLO 27: Se añadió oxiclورو de fósforo (50 ml) a Rco 76 (6,2 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La capa de cloroformo se lavó dos veces con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 6,0 g de cristales. A 802 mg de los cristales se les añadieron tiomorfolina (500 mg) y benceno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 70 °C durante 1 hora y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para dar 4-tiomorfolina 2-fenilquinazolin-6-il del ácido p-toluenosulfónico (828 mg). 802 mg de este compuesto se disolvieron en metanol (10 ml) y THF (10 ml). A la solución se le añadió hidróxido potásico al 20% (1,0 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M para neutralizar la solución. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato de magnesio anhidro, la solución se concentró a presión reducida y se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar Co 108 (151 mg).

EJEMPLO 28: Se añadió acetato de amonio (1,2 g) a 2-metil-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazina-6-il éster del ácido acético (3 g) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a 80 °C, a la mezcla se le añadió metanol y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de la mezcla se dejó enfriar, los cristales precipitados se recogieron y se lavaron con metanol para dar cristales (930 mg). A una solución de los cristales obtenidos (918 mg) en DMSO (10 ml)/cloroformo (5 ml) se le añadieron cloruro de toluenosulfonilo (1 ml), TEA (1 ml) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió oxiclورو de fósforo (15 ml) al residuo obtenido y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de dejar enfriar la solución de reacción,,

el oxiclورو de fósforo se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 50:1) para dar un material líquido (577 mg). A una solución del material obtenido (577 mg) en tolueno (20 ml) se le añadió morfina (2 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (15 ml) se le añadió hidróxido potásico al 20% (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 20:1) y se recrystalizó (cloroformo/metanol/hexano) para dar Co 109 (207 mg).

EJEMPLO 29: Se añadió oxiclورو de fósforo (10 mg) a Rco 78 (590 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A los cristales incoloros obtenidos se les añadió morfina (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en cloroformo-metanol y se recrystalizó adicionalmente (acetato de etilo/hexano) para dar Co 110 (126 mg).

EJEMPLO 30: Se añadieron ácido acético (20 ml) y bromuro de hidrógeno al 48% (20 ml) a Rco 67 (957 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura del baño de aceite de 135 °C durante 13 horas. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el precipitado se recogió en forma de una mezcla de un material de partida y un compuesto deseado. Al sólido obtenido se le añadieron anhídrido acético (30 ml) y acetato sódico (112 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar y el precipitado se recogió. A los sólidos obtenidos se les añadió oxiclورو de fósforo (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo y la solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió morfina (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 50:1). Los cristales obtenidos se lavaron con una mezcla de cloroformo y éter para dar Co 127 (193 mg).

EJEMPLO 31: Se añadió hierro (396 mg) a una solución de Co 111 (500 mg) en ácido acético (12 ml) y la mezcla se agitó a 105 °C durante 45 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar. Se le añadieron cloroformo e hidróxido sódico 1 M. La mezcla se filtró y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 10:1) y se recrystalizó (cloroformo/metanol/hexano) para dar Co 129 (120 mg).

EJEMPLO 32: Se añadió hidróxido sódico 1 M (8 ml) a una solución de Co 116 (564 mg) en etanol (8 ml) y THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (8 ml) y la solución se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó (metanol/éter/ hexano) para dar Co 130 (163 mg).

EJEMPLO 33: Se añadió hidruro de litio y aluminio (67 mg) a una solución de Co 117 (325 mg) en THF (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron agua (0,1 ml), hidróxido sódico 1 M (0,1 ml) y después agua (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó (THF /hexano) para dar Co 131 (158 mg).

EJEMPLO 34: Se disolvió Co 112 (860 mg) en una mezcla de THF (30 ml), metanol (30 ml) y etanol (30 ml). Se añadió Pd al 10%-C (130 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1atm) a temperatura ambiente durante 2 horas. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para dar 780 mg de sólido. Del sólido, se recrystalizaron 202 mg (etanol/metanol) para dar Co 133 (148 mg).

EJEMPLO 35: Se disolvió Co 133 (202 mg) en piridina (10 ml). A la solución de reacción se le añadió cloruro de metanosulfonilo (96 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se purificaron con cromatografía en columna (cloroformo - metanol = 100:1) y se recrystalizaron (etanol - acetato de etilo - hexano) para dar Co 135.

EJEMPLO 36: Se añadieron HOBt (75 mg) y clorhidrato de EDCI (106 mg) a una solución de Co 131 (177 mg) en DMF (12 ml) y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió amoníaco acuoso (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol =10:1) y se recrystalizó (cloroformo/metanol/hexano) para dar Co 136 (39 mg).

EJEMPLO 37: Se añadió oxiclورو de fósforo (15 ml) a Rco 87 (1,1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con cloroformo y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tolueno (40 ml) se le añadió morfolina (5 g) y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas, se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 30:1) y se recrystalizó (cloroformo/éter/ hexano) para dar Co 138 (869 mg).

EJEMPLO 38: Se añadieron anhídrido acético (0,75 ml) y piridina (1 ml) a una solución de Co 129 (457 mg) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron hidróxido sódico 1 M (15 ml) y agua y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 10:1), se recrystalizó (cloroformo/metanol/hexano) y se lavó con éter para dar Co 139 (358 mg).

EJEMPLO 39: Se añadieron benceno (10 ml), benzaldehído (249 mg) y THF (10 ml) a Co 133 (476 mg). La mezcla de reacción se calentó azeotrópicamente a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en metanol (20 ml). Con refrigeración con hielo, se añadió borohidruro sódico (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1), y se recrystalizó (acetato de etilo /hexano) para dar Co 140 (259 mg).

EJEMPLO 40: Se disolvió Co 133 (3,0 g) en piridina (50 ml). A la mezcla se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,9 g) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 2 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua y después la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) y se recrystalizó (etanol) para dar Co 141 (3,0 g).

EJEMPLO 41: Se añadieron THF (15 ml) e isocianato de fenilo (207 mg) a Co 133 (540 mg). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 3 horas, se añadió de nuevo isocianato de fenilo (500 mg). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió hidróxido sódico 1 M (5 ml). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1 M (5 ml) para neutralizarla. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) y se recrystalizó (2-propanol/éter dietílico/hexano) para dar Co 148 (180 mg).

EJEMPLO 42: Se añadieron THF (15 ml) y TEA (520 mg) a Co 133 (440 mg). A la solución de reacción se le añadió gota a gota cloroformato de fenilo (498 mg) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir metanol, se añadió hidróxido sódico 1 M (5 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (5 ml) para neutralizarla. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) y se recrystalizó (acetato de etilo) para dar Co 149 (189 mg).

EJEMPLO 43: Se añadieron clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (280 mg) y piridina (0,127 ml) a una solución de Co 133 (253 mg) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Además, se añadió TEA (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después, se añadieron hidróxido sódico 1 M (0,786 ml) y metanol (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para escindir el éster. Después de la neutralización, la mayor parte del disolvente se evaporó y el precipitado resultante se recogió, se lavó con acetato de etilo y agua y se recrystalizó (etanol) para dar Co 150 (71 mg).

EJEMPLO 44: Se añadieron éster etílico del ácido clorooxoacético (190 mg) y TEA (1 ml) a una solución de Co 97 (285 mg) en cloroformo (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 50:1) y se recrystalizó (cloroformo/metanol/hexano) para dar Co 159 (103 mg).

EJEMPLO 45: Se añadió isotiocianato de benzoilo (1,2 ml) a una solución de Co 97 (1,2 g) en cloroformo (30 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron. A los cristales obtenidos se les añadió metilamina al 40%/metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(4-morfolino-2-fenilquinazolina-6-il)tiourea (1,1 g). A 266 mg de este compuesto se les añadieron etanol (5 ml), metanol (3 ml) y cloroacetaldehído al 40% (300 mg). La mezcla de reacción se agitó durante

4 días, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) y se recrystalizó (etanol/hexano) para dar Co 160 (49 mg).

5 EJEMPLO 46: Se añadieron ácido acético (5 ml) y ácido bromhídrico al 48% (5 ml) a Co 91 (500 mg) y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 13 horas y después se concentró. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico 1 M e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1 :1), y se recrystalizó (etanol) para dar Co 162(112 mg).

10 EJEMPLO 47: Se añadieron 3-morfolinopropanol (93 mg) y una forma libre de Co 50 (203 mg) a una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,101 ml) y trifeniolfosfina (168 mg) en THF (20 ml) y la solución de mezcla se agitó a 60 °C durante 13 horas. Se añadieron más cantidad de azodicarboxilato de dietilo (0,1 ml), trifeniolfosfina (170 mg) y 3-morfolinopropanol (93 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C. Esta adición de los reactivos se repitió de nuevo. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla de reacción se basificó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Después de la extracción con acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98 :2) y se recrystalizó (metanol) para dar una forma libre de Co 58 (174 mg). La forma libre obtenida (71 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 18 y se recrystalizó (metanol) para dar el clorhidrato de Co 58 (68 mg).

25 EJEMPLO 48: Se añadió carbonato potásico (1,10 g) a una solución de Co 61 (1,48 g) en metanol (15 ml) y agua (15 ml). Después de agitar la mezcla a 80 °C, se añadieron más cantidad de metanol (8 ml) y agua (8 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, los cristales se recogieron, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98 :2) y se cristalizaron (metanol) para dar una forma libre de Co 59 (1,13 g). La forma libre obtenida (160 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 18 y se recrystalizó (metanol) para dar el diclorhidrato de Co 59 (146 mg).

30 EJEMPLO 49: Se añadieron ácido trifluoroacético anhidro (1,07 ml) y dimetilaminopiridina (78 mg) a una solución de una forma libre de Co 31 (2,21 g) en piridina (70 ml) con refrigeración con hielo. Después de agitar la solución de mezcla durante 1 hora, se añadieron más cantidad de ácido trifluoroacético anhidro (0,5 ml) y dimetilaminopiridina (30 mg) y la mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron agua y acetato de etilo y los cristales precipitados se filtraron y se lavó con acetato de etilo para dar Co 60 (2,66 g).

40 EJEMPLO 50: Se añadieron agua (0,645 ml), dibromoetano (1,11 ml), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (22 mg) e hidróxido sódico acuoso 2 M (2,58 ml) a una forma libre de Co 50 (1,29 g) y la mezcla se agitó 60 °C durante 6 horas. A la mezcla se le añadió cloroformo, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se extrajo con cloroformo y después se lavó con salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98 :2) para dar Co 62 (376 mg).

45 EJEMPLO 51: Se añadieron 1-metilpiperazina (139 mg) y carbonato potásico (256 mg) a una solución de Co 62 (211 mg) en DMF (5 ml) y la mezcla solution se agitó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron agua y THF, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 97 :3 ~ 95:5) para dar una forma libre de Co 64 (198 mg). La forma libre obtenida (198 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 18 y se recrystalizó (metanol) para dar trihidrocloruro de Co 64 (160 mg).

50 EJEMPLO 52: Se añadieron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (285 mg) y carbonato potásico (282 mg) a una solución de Co 62 (232 mg) en DMF (5 ml) y la mezcla solution se agitó a 60 °C durante 17 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con salmuera. Después de secar la solución sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99 :1) para dar un sólido (227 mg). Se añadieron cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (1 ml) a una solución del sólido obtenido (212 mg) en dioxano (3 ml) y metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se recrystalizó (metanol) para dar Co 69 (144 mg).

65 EJEMPLO 53: Se añadieron paraformaldehído (15 mg) y ácido acético (81 ml) a una solución de una forma libre de Co 59 (216 mg) en THF (3 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (199 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Después, se añadieron en 3 porciones divididas formaldehído líquido (0,44 ml), ácido acético (5,5 ml) y triacetoxiborohidruro

sódico (704 mg) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 2 M y se añadió THF. Después de extraer la solución de reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para dar una forma libre de Co 70 (162 mg). La forma libre obtenida (48 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 18 y se recrystalizó (metanol) para dar el diclorhidrato de Co 70 (53 mg).

EJEMPLO 54: Después de agitar una forma libre de Co 50 (322 mg), 1,3-dioxolano-2-ona (814 mg) y carbonato potásico (192 mg) a 100 °C durante 2 horas, se añadió más cantidad de 1,3-dioxolano-2-ona (680 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 17 horas. Después, se añadió DMF (3 ml), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas y se añadió más cantidad de 1,3-dioxolano-2-ona (670 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Después, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta que dejaron de aparecer burbujas. Los cristales precipitados se recogieron y se recrystalaron (metanol) para dar Co 11 (164 mg).

EJEMPLO 55: Se añadió oxiclóruo de fósforo (10 ml) a Rco 48 (1,07 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se concentró azeotrópicamente con tolueno. Al residuo obtenido se le añadió THF (15 ml). Después de añadir lentamente gota a gota morfolina (10 ml) con refrigeración con hielo, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y THF y la mezcla se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para dar bis(morfolinoamido)-2-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenilfosfonato (594 mg). Se añadió ácido fórmico (4 ml) a este compuesto (360 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado con refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se filtraron para dar cristales (162 mg). Los cristales obtenidos (123 mg) se recrystalaron (metanol-THF) para dar Co 79 (122 mg).

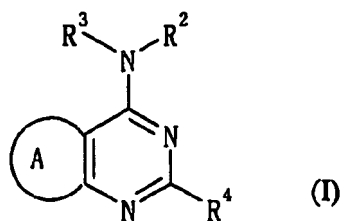
EJEMPLO 56: Se añadieron dioxano (3,9 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5,5 ml) a Co 80 (220 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se neutralizó, se extrajo con una solución de mezcla de acetato de etilo y THF y se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 96 :4) para dar cristales (83 mg). Los cristales obtenidos (81 mg) se recrystalaron (THF-metanol) para dar Co 81 (53 mg).

EJEMPLO 57: Después de enfriar una solución de una forma libre de Co 168 (151 mg) en piridina (9 ml) en un baño de hielo, se añadió anhídrido acético (4,5 ml) y la mezcla se agitó con refrigeración con hielo. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una forma libre de Co 183 (158 mg). La forma libre obtenida (156 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 18 y los cristales obtenidos se recrystalaron (metanol) para dar el clorhidrato de Co 169 (93 mg).

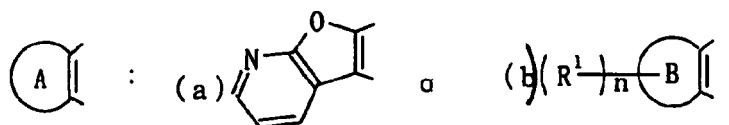
EJEMPLO 58: Se añadió gota a gota 2-morfolinoetanol (806 mg) a una solución de hidróxido sódico al 60% (63 mg) en DMF (5 ml) y la mezcla solution se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió una forma libre de Co 179 (285 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 23 horas. Después, A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una mezcla, que se preparó mediante la adición gota a gota de 2-morfolinoetanol (806 mg) a hidróxido sódico al 60% (63 mg) en DMF (1 ml) y agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a 60 °C. Esta adición de 2-morfolinoetóxido sódico se realizó 3 veces. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron agua y THF y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5) para dar una forma libre de Co 192 (529 mg). La forma libre obtenida (404 mg) se sometió a formación de sal como se ha descrito en el EJEMPLO 18 y los cristales obtenidos se recrystalaron (metanol) para dar el diclorhidrato de Co 192 (320 mg).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso como un inhibidor de fosfatidilinositol 3 quinasa que comprende un derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable:



en la que



B representa un anillo de benceno, o un anillo de piridina, pirazina o tiofeno;

R¹ representa -alquilo C₁₋₆, -alquenilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -cicloalquilo C₃₋₈, -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un halógeno, -NO₂, -CN, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -ORb, -SRb, -SO₂-Bb, -SO-Rb, -COORb, -CO-Rb, -CONRaRb, -SO₂NRaRb, -NRaRb, -NRa-CORb, -NRa-SO₂Rb, -O-CO-NRaRb o -NRaCO-COORb, -CO-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -CONRa-alquilenilo C₁₋₆-ORb, -CONRa-alquilenilo C₁₋₆-NRbRc, -O-alquilenilo C₁₋₆-ORb, -O-alquilenilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-ORb, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -O-alquilenilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRC-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -NRC-alquilenilo C₁₋₆-NRaRb, -N(alquilenilo C₁₋₆-NRaRb)₂, -CON-Ra-ORb, -NRa-CO-NRbRc o -OCORb;

el Grupo A comprende -alquilo C₁₋₆, -alquenilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquinilo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquilenilo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -OR, -O-un alquilo C₁₋₆ halogenado, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRR', -O-alquilenilo C₁₋₆-OR, -O-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -SR, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRR', -NR'-alquilenilo C₁₋₆-NRR', -NR'-alquilenilo C₁₋₆-OR, -NR-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRSO₂-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ y -cicloalquenilo C₃₋₈;

R, R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, representan H o alquilo C₁₋₆;

R² y R³ se combinan junto con el átomo de N adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno como -NR²R³ seleccionado entre un grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, piperidino y morfolino, y que puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -OH, =O y -alquilo C₁₋₆; cada uno de Ra y Re, que pueden ser iguales o diferentes, representa -H o -alquilo C₁₋₆;

Rb representa -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A;

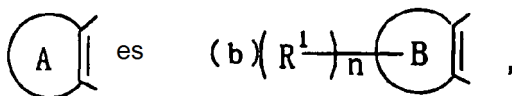
n representa 0, 1, 2 ó 3, mientras que n representa 1, 2 ó 3 cuando B representa un anillo de benceno;

R⁴ representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono-arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -cicloalquenilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquenileno de hasta 6 átomos de carbono cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquilenilo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de

nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -alquenileno de hasta 6 átomos de carbono-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, -alquilenilo C₁₋₆-un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴; El Grupo A⁴ comprende a): -alquilo C₁₋₆, -alquenilo de hasta 6 átomos de carbono, -alquiniilo de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquilenilo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -O-alquilo C₁₋₆ halogenado, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquilenilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -Cic o -Alp-Cic, en los que Alp representa alquilenilo C₁₋₆, alquenileno de hasta 6 átomos de carbono o alquiniileno de hasta 6 átomos de carbono, y Cic representa arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, o cicloalquenilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A,

b): -NR-E-F, en el que E representa -CO-, -COO-, -CONR' -, -SO₂NR' o -SO₂-; F representa -Cic o -alquilo C₁₋₆, alquenilo de hasta 6 átomos de carbono o alquiniilo de hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -un halógeno, -NO₂, -CH, -OR, -O-alquilenilo C₁₋₆-NRR', -O-alquilenilo C₁₋₆-OR, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRR', -NR'-alquilenilo C₁₋₆-OR, -NR''-alquilenilo C₁₋₆-NRR', y -Cic; y c): -Z-R', -Z-Cic, -Z-Alp-Cic, -Z-Alp-Z'-R' o -Z-Alp-Z'-Cic, en los que cada uno de Z y Z', que pueden ser iguales o diferentes, representa independientemente O, S o NR;

con la condición de que cuando



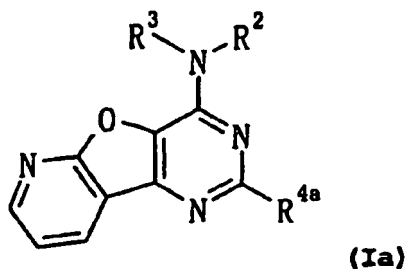
R² y R³ forman -NR²R³ que es -morfolino, y R⁴ representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴, y de que se excluyen los siguientes compuestos:

- (1) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidina,
- (2) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona,
- (3) 4-(4-morfolinil)-2-fenil-6-quinazolinol y 6-metoxi-4-(4-morfolinil)-2-fenilquinazolina,
- (4) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 2 ó 3, todos los R¹ existentes representan-OMe, y R⁴ es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -un alquilo C₁₋₆ halogenado y -CONRaRc,
- (5) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 1, R¹ representa -halógeno o -un alquilo C₁₋₆, y R⁴ representa -imidazolilo que puede tener uno o más sustituyentes,
- (6) compuestos en los que B representa un anillo de piridina, y R⁴ representa un fenilo sin sustituir o un piridilo sin sustituir,
- (7) compuestos en los que B representa un anillo de pirazina, y R⁴ representa un fenilo sin sustituir, y
- (8) 4-(4-morfolinil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidina.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, en la que la composición farmacéutica es un agente antitumoral.

3. Uso del derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.

4. Un derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula general (Ia) o uan sal del mismo:



en la que:

R^2 y R^3 se combinan junto con el átomo de N adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno como $-NR^2R^3$ seleccionado entre un grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, piperidino y morfolino, y que puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende $-OH$, $=O$ y $-alquilo$ C_{1-6} ;

R^{4a} representa $-arilo$ C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 , $-alquilenilo$ C_{1-6} - $arilo$ C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 , $-alquenileno$ de hasta 6 átomos de carbono- $arilo$ C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 , $-alquinileno$ de hasta 6 átomos de carbono- $arilo$ C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 , $-cicloalquilo$ C_{3-8} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, $-cicloalquenilo$ C_{3-8} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, $-alquilenilo$ C_{1-6} - $cicloalquilo$ C_{3-8} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, $-alquenileno$ de hasta 6 átomos de carbono $-cicloalquilo$ C_{3-8} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, $-alquilenilo$ C_{1-6} -un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, $-alquenileno$ de hasta 6 átomos de carbono-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, $-un$ heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 , $-alquilenilo$ C_{1-6} -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico en el que dicho heteroarilo monocíclico está condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 , o $-alquenileno$ de hasta 6 átomos de carbono-un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A^4 ;

el Grupo A comprende $-alquilo$ C_{1-6} , $-alquenilo$ de hasta 6 átomos de carbono, $-alquinilo$ de hasta 6 átomos de carbono, $-un$ halógeno, $-un$ $alquilo$ C_{1-6} halogenado, $-alquilenilo$ C_{1-6} -OR, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OR$, $-O$ -un $alquilo$ C_{1-6} halogenado, $-O$ - $alquilenilo$ C_{1-6} -NRR', $-O$ - $alquilenilo$ C_{1-6} -OR, $-O$ - $alquilenilo$ C_{1-6} - $arilo$ C_{6-14} , $-SR$, $-SO_2$ - $alquilo$ C_{1-6} , $-SO$ - $alquilo$ C_{1-6} , $-COOR$, $-COO$ - $alquilenilo$ C_{1-6} - $arilo$ C_{6-14} , $-COR$, $-CO$ - $arilo$ C_{6-14} , $-arilo$ C_{6-14} , $-CONRR'$, $-SO_2$ NRR', $-NRR'$, $-NR''$ - $alquilenilo$ C_{1-6} -NRR', $-NR'$ - $alquilenilo$ C_{1-6} -OR, $-NR$ - $alquilenilo$ C_{1-6} - $arilo$ C_{6-14} , $-NRCO$ - $alquilo$ C_{1-6} , $-NRSO_2$ - $alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-8} y $-cicloalquenilo$ C_{3-8} ;

R, R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, representan H o $alquilo$ C_{1-6} ; y,

el Grupo A^4 comprende a): $-alquilo$ C_{1-6} , $-alquenilo$ de hasta 6 átomos de carbono, $-alquinilo$ de hasta 6 átomos de carbono, $-un$ halógeno, $-un$ $alquilo$ C_{1-6} halogenado, $-alquilenilo$ C_{1-6} -OR, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-O$ - $alquilo$ C_{1-6} halogenado, $-SO_2$ - $alquilo$ C_{1-6} , $-SO$ - $alquilo$ C_{1-6} , $-COOR$, $-COO$ - $alquilenilo$ C_{1-6} - $arilo$ C_{6-14} , $-COR$, $-CO$ - $arilo$ C_{6-14} , $-CONRR'$, $-SO_2$ NRR', $-Cic$ o $-Alp$ - Cic , en los que Alp representa $alquilenilo$ C_{1-6} , $alquenileno$ de hasta 6 átomos de carbono o $alquinileno$ de hasta 6 átomos de carbono, y Cic representa $arilo$ C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto

por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, o cicloalqueno C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A,

b): -NR-E-F, en el que E representa -CO-, -COO-, -CONR' -, -SO₂NR' - o -SCy; F representa -Cic o -alquilo C₁₋₆, alqueno de hasta 6 átomos de carbono o alquino de hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -un halógeno, -NO₂, -CN, -OR, -O-alqueno C₁₋₆-NRR', -O-alqueno C₁₋₆-OR, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRR', -NR'-alqueno C₁₋₆-OR, -NR"-alqueno C₁₋₆-NRR' y -Cic; y

c): -Z-R', -Z-Cic, -Z-Alp-Cic, -Z-Alp-Z'-R' o -Z-Alp-Z'-Cic, en los que cada uno de Z y Z', que pueden ser iguales o diferentes, representa independientemente O, S o NR.

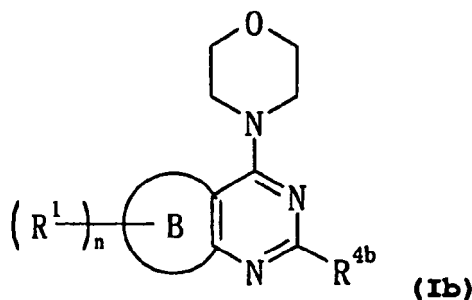
5. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R² y R³ forman -HR²R³ que es -morfolino.

6. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^{4a} representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴.

7. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo se selecciona entre el grupo que comprende

6-amino-3'-(4-morfolin[3',2':4,5 furo[3,2-d]pirimidin-2-il)nicotinanilida,
4-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)amina,
3-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol,
4-morfolino-2-[3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina,
3'-(4-morfolin[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il)a crylanilida, y sales de los mismos.

8. Un derivado de heteroarilo condensado representado por la fórmula general (Ib) o uan sal del mismo:



en la que:

B representa un anillo de benceno, o un anillo de piridina, pirazina o tiofeno;

R¹ representa -alquilo C₁₋₆, -alqueno de hasta 6 átomos de carbono, -alquino de hasta 6 átomos de carbono, -cicloalquilo C₃₋₈, -C₆₋₁₄ arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A, -un halógeno, -NO₂, -CN, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -ORb, -SRb, -SO₂-Rb, -SO-Rb, -COORb, -CO-Rb, -CONRaRb, -SO₂NRaRb, -NRaRb, -NRa-CORb, -NRa-SO₂Rb, -O-CO-NRaRb, -NRaCO-COORb, -NRaCOORb, -NRaCO-alqueno C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -NRa-SO₂-alqueno C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -NRa-alqueno C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -alqueno C₁₋₆-ORb, -alqueno C₁₋₆-NRaRb, -CO-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -CONRa-alqueno C₁₋₆-ORb,

- CONRa-alquileo C₁₋₆-NRcRb, -CONRa-alquileo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -O-alquileo C₁₋₆-ORb, -O-alquileo C₁₋₆-NRaRb, -O-alquileo C₁₋₆-un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, -O-alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-NRaRb, -O-alquileo C₁₋₆-NRc-alquileo C₁₋₆-NRaRb, -NRc-alquileo C₁₋₆-NRaRb, -N(alquileo C₁₋₆-NRaRb)₂ -CONRa-ORb, -NRa-CO-NRbRc o -OCORb;
- el Grupo A comprende -alquilo C₁₋₆, -alqueno de hasta 6 átomos de carbono, -alquino de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquileo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -OR, -O-un alquilo C₁₋₆ halogenado, -O-alquileo C₁₋₆-NRR', -O-alquileo C₁₋₆-OR, -O-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -SR, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRR', -NR"-alquileo C₁₋₆-NRR', -NR'-alquileo C₁₋₆-OR, -NR-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRSO₂-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ y -cicloalqueno C₃₋₈;
- R, R' y R", que pueden ser iguales o diferentes, representan H o alquilo C₁₋₆;
- Ra y Re, que pueden ser iguales o diferentes, representan -H o -alquilo C₁₋₆;
- Rb representa -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado seleccionado entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un a heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A;
- n representa 0,1, 2 ó 3, mientras que n representa 1, 2 ó 3 cuando B representa un anillo de benceno;
- R^{4b} representa -arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ o -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A⁴ and,
- el Grupo A⁴ comprende a): -alquilo C₁₋₆, -alqueno de hasta 6 átomos de carbono, -alquino de hasta 6 átomos de carbono, -un halógeno, -un alquilo C₁₋₆ halogenado, -alquileo C₁₋₆-OR, -NO₂, -CN, =O, -O-alquilo C₁₋₆ halogenado, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COO-alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₄, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -Cic o -Alp-Cic, en los que Alp representa alquileo C₁₋₆, alqueno de hasta 6 átomos de carbono o alquino de hasta 6 átomos de carbono, y Cic representa arilo C₆₋₁₄ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; cicloalquilo C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; o cicloalqueno C₃₋₈ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A,
- b): -NR-E-F, en el que E representa -CO-, -COO-, -CONR' -, -SO₂NR' - o -SO₂-; F representa -Cic o -alquilo C₁₋₆, alqueno de hasta 6 átomos de carbono o alquino de hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -un halógeno, -NO₂, -CN, -OR, -O-alquileo C₁₋₆-NRR', -O-alquileo C₁₋₆-OR, -SR, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -COOR, -COR, -CO-arilo C₆₋₁₄, -CONRR', -SO₂NRR', -NRCO-alquilo C₁₋₆, -NRR', -NR'-alquileo C₁₋₆-OR, -NR"-alquileo C₁₋₆-NRR' y -Cic, y
- c): -Z-R', -Z-Cic, -Z-Alp-Cic, -Z-Alp-Z' -R' o -Z-Alp-Z' -Cic, en los que cada uno de Z y Z', que pueden ser iguales o diferentes, representa independientemente O, S o NR; con la condición de que se excluyen los siguientes compuestos:
- (1) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidina,
 - (2) 4-(4-morfolinil)-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-7(1H)-ona,
 - (3) 4-(4-morfolinil)-2-fenil-6-quinazolinol y 6-metoxi-4-(4-morfolinil)-2-fenilquinazolina,
 - (4) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 2 ó 3, todos los R¹ existentes representan -OMe, y R^{4b} es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halógeno, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -un alquilo C₁₋₆ halogenado y -CONRaRc,
 - (5) compuestos en los que B representa un anillo de benceno, n es 1, R¹ representa -halógeno o -un alquilo inferior, y R^{4b} representa -(imidazolilo que puede tener uno o más sustituyentes),
 - (6) compuestos en los que B representa un anillo de piridina, y R^{4b} representa un fenilo sin sustituir o un piridilo sin sustituir,
 - (7) compuestos en los que B representa un anillo de pirazina, y R^{4b} representa un fenilo sin sustituir, y

(8) 4-(4-morfolinil)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidina.

9. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^{4b} representa arilo C_{6-14} que tiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende -alquileo C_{1-6} -OR, -CONRR', -NR-CO-Cic¹, -NR-SO₂-Cic¹, -OR, -NRR', -O-alquileo C_{1-6} -NRR' y -O-alquileo C_{1-6} -un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; en los que Cic¹ es -arilo C_{6-14} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; -un heteroarilo que es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O o un heteroarilo bicíclico compuesto por un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo de benceno, que puede estar parcialmente saturado, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A; o -un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y que puede contener además un átomo de O o S y puede formar una estructura puente o puede estar condensado con un anillo de benceno, y que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el Grupo A.

10. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B representa un anillo de benceno, n es 1 ó 2, y R^1 representa -NO₂, -CN, -un alquilo C_{1-6} halogenado, -ORb, -SRb, -NRaRb, -NRA-CORb o -NRA-SO₂Rb.

11. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B representa un anillo de piridina, pirazina o tiofeno, n es 0, y R^{4b} representa un fenilo que tiene al menos un sustituyente que se selecciona entre -OH, -CH₂OH y -CONH₂.

12. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B representa un anillo de piridina.

13. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B representa un anillo de pirazina.

14. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B representa un anillo de tiofeno.

15. El derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo se selecciona entre el grupo que comprende

N-[2-(3-bencenosulfonilaminofenil)-4-morfolinoquinazolin-6-il]acetamida,
3-(4-morfolin[4,3-d]pirimidin-2-il)fenol,
3-(4-morfolin[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol,
3-(4-morfolin[3,4-d]pirimidin-2-il)fenol,
3-(6-metoxi-4-morfolinoquinazolin-2-il)fenol,
3-(4-morfolinotieao[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol,
3-(4-morfolinopteridin-2-il)fenol, y sales de los mismos.

16. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de heteroarilo condensado o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.