

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 552**

51 Int. Cl.:
C07D 239/90 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04812051 .3**
96 Fecha de presentación: **24.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1689724**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **COMPUESTOS DE QUINAZOLINONA COMO AGENTES ANTICÁNCER.**

30 Prioridad:
25.11.2003 US 525059 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

73 Titular/es:
Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:
WANG, Weibo;
LAGNITON, Liana M.;
CONSTANTINE, Ryan N. y
DESAI, Manoj C.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 376 552 T3

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

Compuestos de quinazolinona como agentes anticáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de quinazolinona nuevos, sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos; las composiciones de los compuestos nuevos, en solitario o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y usos de los compuestos nuevos, en solitario o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

Antecedentes de la invención

10 Las kinesinas son proteínas motoras que usan adenosín trifosfato para unirse a los microtúbulos y generar fuerza mecánica. Las kinesinas se caracterizan por un dominio motor que tiene aproximadamente 350 restos de aminoácido. Se han resuelto las estructuras cristalinas de varios dominios motores de kinesina.

15 Actualmente, se han identificado aproximadamente cien proteínas relacionadas con kinesina (PRK). Las kinesinas están implicadas en una diversidad de procesos biológicos celulares incluyendo el transporte de organelas y vesículas y el mantenimiento del retículo endoplasmático. Varias PRK interactúan con los microtúbulos del huso mitótico o con los cromosomas directamente y parecen jugar un papel fundamental durante las etapas mitóticas del ciclo celular. Estas PRK mitóticas son de interés particular para el desarrollo de agentes terapéuticos para el cáncer.

La proteína de huso de kinesina (KSP) (también denominada Eg5, HsEg5, KNSL1 o KIFII) es una de varias proteínas motoras similares a kinesina que se localizan en el huso mitótico y que se conoce que son necesarias para la formación y/o función del huso mitótico bipolar.

20 En 1995, la reducción de la cantidad de KSP usando un anticuerpo dirigido frente al extremo C de KSP demostró detener la mitosis de las células HeLa con matrices de microtúbulos monoastrales (Blangy y col., Cell 83: 1159-1169, 1995). Las mutaciones en los genes *bimC* y *cut7*, que se considera que son homólogos de KSP, provocan fallo en la separación de centrosoma en *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P. y N. R. Morris, Cell 60: 1019-1027, 1990) y *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I. y M. Yanagida, Nature 347: 563-566, 1990). El tratamiento de células con ATRA (ácido retinoico todo trans), que reduce la expresión de KSP a nivel de proteína o la reducción de la cantidad de KSP usando oligonucleótidos antisentido reveló una inhibición del crecimiento significativa en células de carcinoma pancreático DAN-G lo que indica que KSP puede estar implicada en la acción antiproliferativa del ácido retinoico todo trans (Kaiser, A., y col., J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999). De forma interesante, la proteína quinasa relacionada con Aurora de *Xenopus laevis* pEg2 demostró asociarse con y fosforilar a X1Eg5 (Giet, R., y col., J. Biol. Chem. 274: 15005-15013, 1999). Los sustratos potenciales de quinasas relacionadas con Aurora son de interés particular para el desarrollo de fármacos contra el cáncer. Por ejemplo, las Aurora quinasas 1 y 2 están sobreexpresadas a nivel de proteína y de ARN y los genes están amplificadas en pacientes con cáncer de colon.

35 El primer inhibidor de molécula pequeña permeable a célula de KSP, "monastrol", demostró detener las células con husos monopolares sin influir sobre la polimerización de microtúbulos como lo hacen los quimioterapéuticos convencionales tales como taxanos y alcaloides de vinca (Mayer, T.U., y col. Science 286: 971-974, 1999). Monastrol se identificó como un inhibidor en exploraciones basadas en fenotipo y se sugirió que este compuesto puede servir como una ventaja para el desarrollo de fármacos anticáncer. La inhibición se determinó que no era competitiva con respecto a adenosín trifosfato y que era rápidamente reversible (DeBonis, S., y col, Biochemistry 42: 338-349, 2003; Kapoor, T.M., y col, J. Cell Biol. 150: 975-988, 2000).

40 Recientemente, se han descrito otros inhibidores de la kinesina KSP. Los documentos WO 02/057244 y WO 02/056880 describen compuestos de fenotiazina y compuestos de trifenilmetano, respectivamente, para tratar enfermedades proliferativas. El documento WO 02/078639 describe compuestos de dihidropirimidina ciano-sustituidos para tratar enfermedades proliferativas. La Patente de los Estados Unidos N° 6.472.521 describe oligonucleótidos y derivados oligonucleotídicos para inhibir la expresión de KSP humana.

45 Los documentos WO 01/98278, WO 01/30768 y WO 03/039460 describen compuestos de quinazolinona que son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares asociadas con actividad de KSP. Los compuestos descritos en estas referencias son derivados de 2-(2-aminometil)quinazolinona. Los compuestos de quinazolinona descritos en los documentos WO 01/98278 y WO 01/30768 tienen sustituyentes 2-aminometilo que son sustituyentes de amina, amida o sulfonamida. Los compuestos de quinazolinona descritos en el documento WO 03/039460 tienen el grupo amino del sustituyente 2-aminometilo incorporado en un heterociclo que contiene nitrógeno de 5-12 miembros.

El documento WO 03/050064 describe compuestos de tienopirimidinona que son útiles para tratar enfermedad proliferativa celular, para tratar trastornos asociados con actividad de KSP y para inhibir KSP.

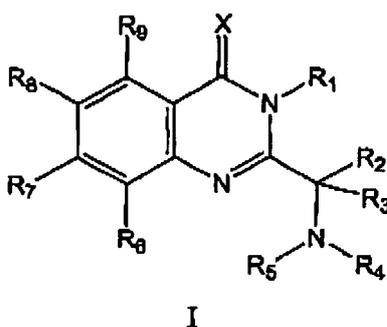
55 El documento WO 03/103575 describe derivados de pirimidinona fusionados heterocíclicos que son inhibidores de la KSP mitótica y que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares. Estos derivados son derivados de pirimidinona fusionados *N*-heterocíclicos. Los derivados ilustrativos que se describen incluyen pirido [α ,

β - γ] pirimidin- δ -onas, pirimido [α , β - γ] pirimidin- δ -onas, pirimido [α , β - γ] piridazin- δ -onas y pteridin-4-onas.

Resumen de la invención

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de quinazolinona, y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de quinazolinona, y sales farmacéuticamente aceptables, son inhibidores de KSP y son útiles en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular.

En una realización, los compuestos de quinazolinona tienen la fórmula (I):



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

X es O o S;

10 R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 - (3) alquenilo sustituido o sin sustituir,
 - (4) alquinilo sustituido o sin sustituir,
 - (5) arilo sustituido o sin sustituir,
 - (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
 - (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir,
 - (8) alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, y
 - (9) arilsulfonilo sustituido o sin sustituir;

20 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
- (3) alquenilo sustituido o sin sustituir, y
- (4) alquinilo sustituido o sin sustituir;

25 R_3 es $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$,

R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en

- 30
- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 - (3) alquenilo sustituido o sin sustituir,
 - (4) alquinilo sustituido o sin sustituir,
 - (5) arilo sustituido o sin sustituir,
 - (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir, y
 - (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en

- 35
- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 - (3) alcoxi sustituido o sin sustituir,
 - (4) arilo sustituido o sin sustituir,
 - (5) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
 - (6) heterociclilo sustituido o sin sustituir,
 - (7) COR_{17} ,
- 40

- (8) CO₂R₁₈,
- (9) CONR₁₉R₂₀, y
- (10) SO₂R₂₁; o

5 R₄ y R₅ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo, en la que el anillo heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, en la que el anillo heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, y en la que el anillo heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, arilalquilo, heterociclo, aminocarbonilo, carbonilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, carbociclo o heteroarilalquilo;

10 con la condición de que cuando R₄ y R₅ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, el anillo heterocíclico no sea un anillo 2,4-dioxo-3-oxazolidinilo, un anillo 2,5-dioxo-1-imidazolidinilo, ni un anillo 2,4,5-trioxo-1-imidazolidinilo;

R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) nitro,
- (5) amino,
- (6) ciano,
- (7) alcoxi,
- (8) alquiltio,
- (9) metilenodioxo,
- (10) haloalcoxi,
- (11) CO₂R₁₀,
- (12) COR₁₀,
- (13) OR₁₀,
- (14) CONR₁₁R₁₂,
- (15) alquilo sustituido o sin sustituir,
- (16) arilo sustituido o sin sustituir,
- (17) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
- (18) alquilamino sustituido o sin sustituir,
- (19) dialquilamino sustituido o sin sustituir,
- (20) alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir,
- (21) arilsulfonilo sustituido o sin sustituir,
- (22) alquilcarboxi sustituido o sin sustituir,
- (23) carboxamido sustituido o sin sustituir,
- (24) carboxiamino sustituido o sin sustituir,
- (25) aminocarboxi sustituido o sin sustituir,
- (26) aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, y
- (27) alquilsulfonamido sustituido o sin sustituir;

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
- (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
- (4) alquino sustituido o sin sustituir,
- (5) arilo sustituido o sin sustituir,
- (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir, y
- (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir; o

50 R₁₁ y R₁₂, R₁₄ y R₁₅, o R₁₉ y R₂₀ tomados juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros; y m = 0, 1 ó 2.

Los procedimientos para tratar enfermedades proliferativas en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para reducir o prevenir la proliferación celular en el sujeto.

55 Los procedimientos para tratar enfermedades proliferativas en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para reducir o prevenir la proliferación celular en el sujeto junto con al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden al menos un

compuesto de fórmula (I) junto con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de cáncer, como se emplean comúnmente en la terapia del cáncer.

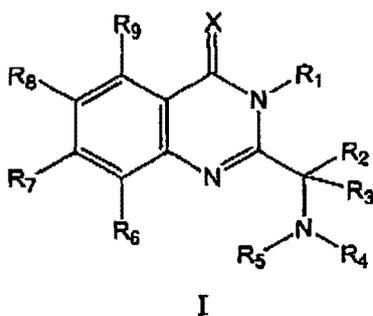
5 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres, incluyendo, por ejemplo, de pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y conductos biliares intrahepáticos; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo del útero; cervix uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no hodgkin; melanoma; y adenoma vellosos de colon.

La invención también proporciona composiciones, kits, procedimientos de uso y procedimientos de fabricación que se describen en la siguiente descripción detallada de la invención.

10 **Descripción detallada de la realización preferida**

En un aspecto de la presente invención, nuevos compuestos de quinazolinona, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de quinazolinona, y sales farmacéuticamente aceptables, son inhibidores de KSP y son útiles en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular.

Los compuestos de quinazolinona tienen la fórmula (I):



15

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

X es O o S;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 20 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
 (4) alquino sustituido o sin sustituir,
 (5) arilo sustituido o sin sustituir,
 (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
 25 (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir,
 (8) alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, y
 (9) arilsulfonilo sustituido o sin sustituir;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 30 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir, y
 (4) alquino sustituido o sin sustituir;

R³ es

- (3) CONR₁₁R₁₂,

35 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
 (4) alquino sustituido o sin sustituir,
 40 (5) arilo sustituido o sin sustituir,

- (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir, y
- (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
- (3) alcoxi sustituido o sin sustituir,
- (4) arilo sustituido o sin sustituir,
- (5) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
- (6) heterociclilo sustituido o sin sustituir,
- 10 (7) COR₁₇,
- (8) CO₂R₁₈,
- (9) CONR₁₉R₂₀, y
- (10) SO₂R₂₁; o

- R₄ y R₅ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo, en la que el anillo heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, en la que el anillo heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, y en la que el anillo heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, arilalquilo, heterociclo, aminocarbonilo, carbonilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, carbociclo o heteroarilalquilo;
- 20 con la condición de que cuando R₄ y R₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, el anillo heterocíclico no sea un anillo 2,4-dioxo-3-oxazolidinilo, un anillo 2,5-dioxo-1-imidazolidinilo, ni un anillo 2,4,5-trioxo-1-imidazolidinilo;

R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 25 (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) nitro,
- (5) amino,
- (6) ciano,
- 30 (7) alcoxi,
- (8) alquiltio,
- (9) metilendioxo,
- (10) haloalcoxi,
- (11) CO₂R₁₀,
- 35 (12) COR₁₀,
- (13) OR₁₀,
- (14) CONR₁₁R₁₂,
- (15) alquilo sustituido o sin sustituir,
- (16) arilo sustituido o sin sustituir,
- 40 (17) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
- (18) alquilamino sustituido o sin sustituir,
- (19) dialquilamino sustituido o sin sustituir,
- (20) alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir,
- (21) arilsulfonilo sustituido o sin sustituir,
- 45 (22) alquilcarboxi sustituido o sin sustituir,
- (23) carboxamido sustituido o sin sustituir,
- (24) carboxiamino sustituido o sin sustituir,
- (25) aminocarboxi sustituido o sin sustituir,
- (26) aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, y
- 50 (27) alquilsulfonamido sustituido o sin sustituir;

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 55 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
- (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
- (4) alquino sustituido o sin sustituir,
- (5) arilo sustituido o sin sustituir,
- (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir, y
- (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir; o

R_{11} y R_{12} , R_{14} y R_{15} , o R_{1g} y R_{20} tomados juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros; y $m = 0, 1$ ó 2 .

En una realización, X es O.

5 En una realización, R_1 es arilalquilo. En una realización, el arilalquilo es bencilo o bencilo sustituido. En una realización, R_1 es un bencilo halo-sustituido. En una realización, R_1 es 3-clorobencilo. En una realización, R_1 es 3-fluorobencilo. En una realización, R_1 es 3-metoxibencilo. En una realización, R_1 es 3-trifluorometilbencilo. En una realización, R_1 es 3-trifluorometoxibencilo. En una realización, R_1 es 3,5-dimetilbencilo. En una realización, R_1 es 2-naftilmetilo.

En una realización, R_{10} es alquilo.

10 En una realización, R_2 es hidrógeno y R_3 es $CONR_{11}R_{12}$. En una realización, R_{11} y R_{12} son alquilo. En una realización, R_{11} y R_{12} son metilo. En una realización, R_{11} y R_{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros.

En una realización, R_4 es alquilo amino-sustituido. En una realización, R_4 es 3-aminopropilo.

15 En una realización, R_5 es hidrógeno, alquilo, arilo o COR_{17} . En una realización, R_{17} es arilo, arilalquilo, arilo alquilo-sustituido o arilo halógeno-sustituido.

En una realización, R_6 , R_8 y R_9 son hidrógeno.

En una realización, R_7 es un halógeno.

20 Para los compuestos de fórmula (I), los grupos alquilo sustituidos representativos incluyen grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y sulfonamidoalquilo. Los grupos arilo sustituidos representativos incluyen grupos sulfonamidoarilo. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos incluyen grupos alquilheteroarilo.

25 En otros aspectos, la presente invención proporciona procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I). Los procedimientos para fabricar compuestos representativos de la invención se describen en los Ejemplos 1 y 2. Además de los compuestos de fórmula (I), se describen intermedios y sus procedimientos de síntesis correspondientes. Los compuestos representativos de la invención se ilustran en la Tabla 1 en el Ejemplo 3.

En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones que incluyen los inhibidores de KSP descritos en el presente documento y procedimientos que utilizan los inhibidores de KSP descritos en el presente documento.

30 En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de quinazolinona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para administración a un sujeto humano o animal, en solitario o junto con otros agentes anticáncer.

35 Para su uso en las composiciones y procedimientos de la presente invención se contemplan varios agentes anticáncer adecuados para usarse como agentes terapéuticos de combinación. Los agentes anticáncer adecuados que se tienen que usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticáncer, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- α] e interleuquinas [por ejemplo, IL-2]); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido retinoico todo trans); reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas de tumor; inhibidores de angiogénesis y similares. Los expertos en la materia conocen numerosos ejemplos diferentes de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticáncer adecuados para administración conjunta con los compuestos de fórmula (I) divulgados.

45 En determinadas realizaciones, los agentes anticáncer que se tienen que usar en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero sin limitación, radiación; inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidor de quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico [EGFR], inhibidor de quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Vascular [VGFR], inhibidor de quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos [FGFR], inhibidor de quinasa del Receptor del Factor del Crecimiento Derivado de Plaquetas [PGFR] e inhibidores de quinasa Bcr-Abl tales como STI-571, Gleevec y Glivec); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptin y Rituxan]; anti-estrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; antiandrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, amino-glutetamida, ketoconazol y corticosteroides]; inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, Celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)]; y fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer [por ejemplo, irinotecán (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona,

mitoxantrona, Mytolarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxrubicina, TAXOTERE o TAXOLJ; moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; y estaurosporina y similares.

5 En otros aspectos, la invención proporciona procedimientos para el uso de los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de cáncer. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En una realización, la presente invención proporciona un uso, para la preparación de un medicamento para tratar sujetos humanos o animales que sufren de una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), en solitario o en combinación con otros agentes anticáncer.

10 Los procedimientos para tratar una enfermedad proliferativa celular en un sujeto humano o animal que necesita de tal tratamiento comprenden, administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de quinazolinona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) eficaz para reducir o prevenir la proliferación celular o el crecimiento tumoral en el sujeto.

15 Procedimientos para tratar una enfermedad proliferativa celular en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de quinazolinona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) eficaz para reducir o prevenir la proliferación celular en el sujeto en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer.

20 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de KSP. Los inhibidores son útiles en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario donde la inhibición de KSP está indicada, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como tumor y/o crecimiento de células cancerosas mediado por KSP. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o animales (por ejemplo, murino), que incluyen, por ejemplo, de pulmón y bronquios; de próstata; mamario; de páncreas; de colon y de recto; de tiroides; de estómago; de hígado y de conductos biliares intrahepáticos; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mielóide; de cerebro; de cavidad oral y faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

En otra realización, la invención proporciona un uso, para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por KSP de una cantidad eficaz de un compuesto de quinazolinona de cualquiera de las reivindicaciones adjuntas.

30 En el ejemplo 4 se describe un ensayo ilustrativo para determinar la actividad inhibidora de KSP.

Las siguientes definiciones se proporcionan para entender mejor la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "quinazolinona" se refiere a un compuesto de quinazolinona que tiene un grupo carbonilo o tiocarbonilo en la posición 4.

35 "Alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Por lo tanto, la frase incluye grupos alquilo de cadena lineal, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena ramificada, incluyendo, pero sin limitación, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y otros. La expresión también incluye grupos alquilo cíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo y dichos anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, la frase "grupos alquilo" incluye grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios.

45 Los grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono.

"Alquilenilo" se refiere a los mismos restos que se ha indicado anteriormente para "alquilo", pero que tienen dos puntos de unión. Los grupos alquilenilo ejemplares incluyen etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), dimetilpropileno ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$) y ciclohexilpropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$).

50 "Alquenilo" se refiere a radicales de cadena línea, ramificada o cíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada y grupos alquenilo cíclicos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono.

"Alquinilo" se refiere a radicales de cadena lineal, ramificada o cíclicos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono.

Los grupos alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más enlaces a un átomo o átomos de carbono o hidrógeno se reemplazan por un enlace a átomos sin hidrógeno y sin carbono, tales como, pero sin limitación, un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, alquilo y grupos aril sulfuro, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como en grupos trialkilsililo, grupos dialkylarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos grupos diferentes. Los grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo o átomos de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace de orden mayor (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo, tal como en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Los grupos alquilo sustituidos incluyen adicionalmente grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo o átomos de carbono o hidrógeno se reemplazan por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Los grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplaza por uno o más enlaces a un grupo flúor, cloro o bromo. Otro grupo alquilo sustituido preferido es el grupo trifluorometilo y los otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de oxígeno, de tal forma que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxi o ariloxi. Otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen grupos alquilo que tienen una amina, o un grupo alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterocicilamina, diheterocicilamina, (alquil)(heterocicil)amina o (aril)(heterocicil)amina sustituido o sin sustituir. Todavía otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo o átomos de carbono o hidrógeno se reemplazan por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Ejemplos de alquilo sustituido son: $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)$, $-(CH_2)_3NH(CH_3)_2$, $-CH_2C(=CH_2)CH_2NH_2$, $-CH_2C(=O)CH_2NH_2$, $-CH_2S(=O)_2CH_3$, $-CH_2OCH_2NH_2$, $-CO_2H$. Ejemplos de sustituyentes de alquilo sustituido son: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, Halo.

"Alqueno sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alqueno que los grupos alquilo sustituidos tenían con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alqueno sustituido incluye grupos alqueno en los que un átomo sin carbono o sin hidrógeno está unido a un doble carbono unido a otro carbono y aquellos en los que uno de los átomos sin carbono o sin hidrógeno está unido a un carbono no incluido en un doble enlace a otro carbono.

"Alquino sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alquino que los grupos alquilo sustituidos tenían con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquino sustituido incluye grupos alquino en los que un átomo sin carbono o sin hidrógeno está unido a un triple carbono unido a otro carbono y aquellos en los que un átomo sin carbono o sin hidrógeno está unido a un carbono no incluido en un triple enlace a otro carbono.

"Alcoxi" se refiere a RO- en el que R es alquilo. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi, trifluorometoxi y similares.

"Halógeno" o "halo" se refiere a grupos de cloro, bromo, flúor y yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

"Amino" se refiere en el presente documento al grupo NH_2 . El término "alquilamino" se refiere en el presente documento al grupo NRR' , en el que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo. El término "arilamino" se refiere en el presente documento al grupo NRR' , en el que R es arilo y R' es hidrógeno, alquilo o arilo. El término "aralquilamino" se refiere en el presente documento al grupo $-NRR'$, en el que R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere al grupo $-alk_1-O-alk_2$ en el que alk_1 es alquilo o alqueno, y alk_2 es alquilo o alqueno. El término "ariloxialquilo" se refiere al grupo $-alquilo-O-arilo$. El término "aralcoxialquilo" se refiere al grupo $-alquilenil-O-aralquilo$.

"Alcoxialquilamino" se refiere en el presente documento al grupo $NR-(alcoxialquilo)$, en el que R es típicamente hidrógeno, aralquilo o alquilo.

"Aminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-C(O)-NH_2$. "Aminocarbonilo sustituido" se refiere en el presente documento al grupo $-C(O)-NRR'$, en el que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo. El término "arilaminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-C(O)-NRR'$, en el que R es arilo y R' es hidrógeno, alquilo o arilo. "Aralquilaminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-C(O)-NRR'$, en el que R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo.

"Aminosulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-S(O)_2-NH_2$. "Aminosulfonilo sustituido" se refiere en el

presente documento al grupo $-S(O)_2-NRR'$, en el que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo. El término "aralquilaminosulfonilarilo" se refiere en el presente documento al grupo $-aril-S(O)_2-NH-aralquilo$.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente $-C(O)-$.

5 "Carboniloxi" se refiere generalmente al grupo $-C(O)-O$. Dichos grupos incluyen ésteres, $-C(O)-O-R$, en los que R es alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. El término "carboniloxicicloalquilo" se refiere generalmente en el presente documento tanto a un "carboniloxicarbocicloalquilo" como a un "carboniloxiheterocicloalquilo", es decir, en los que R es un carbocicloalquilo o heterocicloalquilo, respectivamente. El término "aril-carboniloxi" se refiere en el presente documento al grupo $-C(O)-O-arilo$, en el que arilo es un carbocicloarilo o heterocicloarilo mono o policíclico. El término "aralquilcarboniloxi" se refiere en el presente documento al grupo $-C(O)-O-aralquilo$.

10 "Sulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-SO_2-$. "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura $-SO_2R-$ en el que R es alquilo. Los grupos alquilsulfonilo empleados en los compuestos de la presente invención son típicamente grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en su estructura principal. Por lo tanto, los grupos alquilsulfonilo típicos empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo (es decir, en los que R es metilo), etilsulfonilo (es decir, en los que R es etilo), propilsulfonilo (es decir, en los que R es propilo), y similares. El término "arilsulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-SO_2-arilo$. El término "aralquilsulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo $-SO_2-aralquilo$. El término "sulfonamido" se refiere en el presente documento a $-SO_2NH_2$.

20 "Carbonilamino" se refiere al grupo divalente $-NH-C(O)-$ en el que el átomo de nitrógeno de la amida del grupo carbonilamino puede reemplazarse por el grupo alquilo, arilo o aralquilo. Dichos grupos incluyen restos, tales como ésteres carbamato ($-NH-C(O)-O-R$) y amidas $NH-C(O)-R$, en los que R es un alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo de cadena lineal o ramificada. El término "alquilcarbonilamino" se refiere a alquilcarbonilamino en el que R es alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en su estructura principal. El término "arilcarbonilamino" se refiere a un grupo $NH-C(O)-R$, en el que R es un arilo. De forma análoga, el término "aralquilcarbonilamino" se refiere a carbonilamino en el que R es aralquilo.

25 "Guanidino" o "guanidilo" se refiere a restos obtenidos a partir de guanidina, $H_2N-C(=NH)-NH_2$. Dichos restos incluyen los unidos al átomo de nitrógeno que llevan el doble enlace formal (la posición "2" de la guanidina, por ejemplo, diaminometilnamino, $(H_2N)_2C=NH-$) y los unidos a cualquiera de los átomos de nitrógeno que llevan un enlace sencillo formal (las posiciones "1" y/o "3" de la guanidina, por ejemplo, $H_2N-C(=NH)-NH-$). Los átomos de hidrógeno en cualquiera de los nitrógenos pueden reemplazarse por un sustituyente adecuado, tal como alquilo, arilo o aralquilo.

"Amidino" se refiere a los restos $R-C(=N)-NR'$ (estando el radical en el nitrógeno " N^1 ") y $R(NR')C=N-$ (estando el radical en el nitrógeno " N^2 "), en los que R y R' pueden ser hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo.

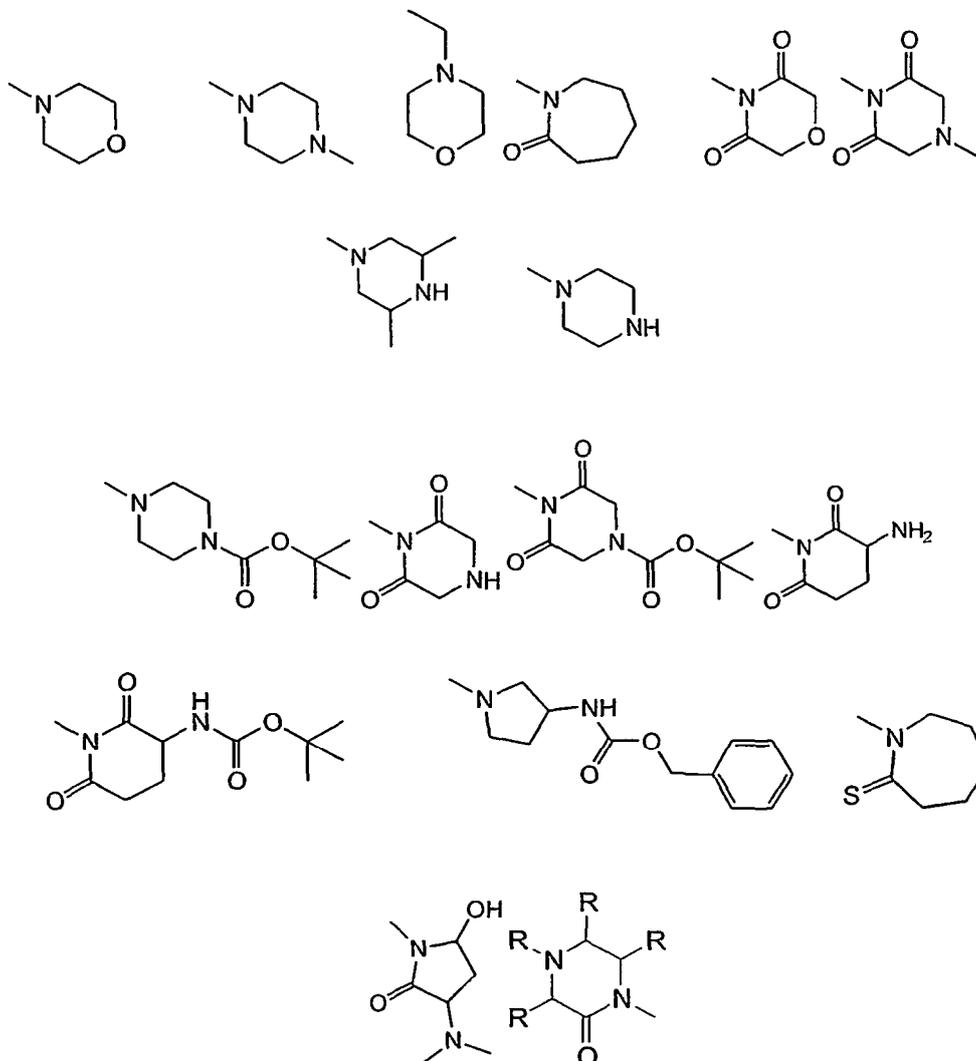
35 "Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo heterocíclico o carbocíclico mono o policíclico. Los sustituyentes cicloalquilo típicos tienen de 3 a 8 átomos en su estructura (es decir, anillo) en la que cada átomo de la estructura es carbono o un heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" se refiere en el presente documento a sustituyentes cicloalquilo que tienen de 1 a 5, y más típicamente de 1 a 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre. Los restos heterocicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperadinilo y similares. Los grupos carbocicloalquilo son grupos cicloalquilo en los que todos los átomos en el anillo son carbono. Cuando se usan junto con sustituyentes cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere en el presente documento a estructuras de alquilo cíclicas condensadas y no condensadas.

40 "Heterociclo sustituido", "grupo heterocíclico", "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refieren a cualquier anillo de 3 ó 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que el anillo de 5 miembros tiene 0-2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 0-3 dobles enlaces; en el que el átomo de nitrógeno y azufre puede estar oxidado opcionalmente; en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente cuaternizados; e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se condensa a un anillo benceno u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros independientemente que se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "heterociclo" incluye anillos en los que el nitrógeno es el heteroátomo, así como anillos parcial o completamente saturados. Los heterociclos preferidos incluyen, por ejemplo: diazapinilo, pirrilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazoilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, azetidino, N-metilazetidino, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo y benzotienilo.

Los restos heterocíclicos pueden estar sin sustituir o monosustituidos o disustituidos con diversos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, oxo($C=O$), alquilimino ($RN=$, en el que R es un grupo alquilo alcoxi), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo, cicloalquilo o

haloalquilo.

Los grupos heterocíclicos pueden estar unidos en diversas posiciones como será evidente para los expertos en la técnica de la química orgánica y medicinal junto con la divulgación en el presente documento.

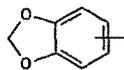


5

en los que R es H o un sustituyente heterocíclico, como se describe en el presente documento.

Los heterocíclicos representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidino, tiazolilo, furanilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, naftpiridinilo, indazolilo y quinolizínulo.

- 10 "Ariilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 3 a 14 átomos de carbono o hetero en la estructura, e incluye tanto grupos ariilo carbocíclicos como grupos ariilo heterocíclicos. Los grupos ariilo carbocíclicos son grupos ariilo en los que todos los átomos del anillo en el anillo aromático son carbono. El término "heteroarilo" se refiere en el presente documento a grupos ariilo que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos en el anillo en un anillo aromático, siendo el resto de los átomos en el anillo átomos de carbono. Cuando se
- 15 usa junto con los sustituyentes ariilo, la expresión "ariilo policíclico" se refiere en el presente documento a estructuras cíclicas condensadas y no condensadas en las que al menos una estructura cíclica es aromática, tal como, por ejemplo, benzodioxozolo (que tiene una estructura heterocíclica condensada a un grupo fenilo, es decir,

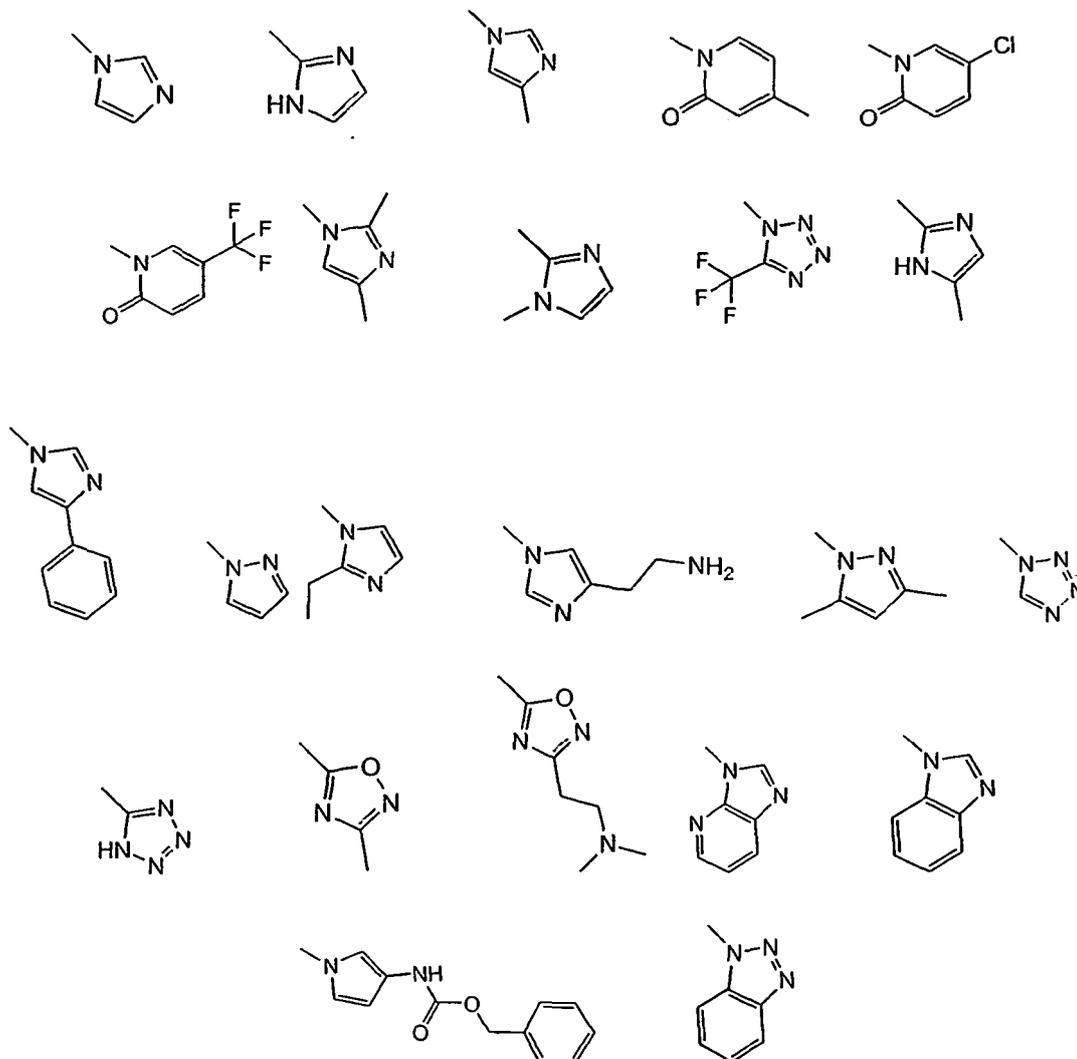


- 20 , naftilo y similares. Los restos ariilo ejemplares empleados como sustituyentes en los compuestos de la presente invención incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, purinilo, naftilo, benzotiazolilo, benzopiridilo y bencimidazolilo, y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariilo. Típicamente, los grupos aralquilo

empleados en los compuestos de la presente invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono incorporados en la porción alquilo del grupo aralquilo. Los grupos aralquilo adecuados empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, bencilo, picolilo y similares.

- 5 Los grupos heteroarilo representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados a continuación. Estos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos adicionalmente y pueden estar unidos en diversas posiciones como será evidente para los expertos en la técnica de la química orgánica y medicinal junto con la divulgación en el presente documento.



- 10 Los heteroarilos representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridilo, tiazolilo, triazolil bencimidazolilo, benzotiazolilo y benzoxazolilo.

- "Biarilo" se refiere a un grupo o sustituyente al que están unidos los dos grupos arilo, que no están condensados entre sí. Los compuestos biarilo ejemplares incluyen, por ejemplo, fenilbenceno, difenildiaceno, 4-metil-1-fenilbenceno, fenoxibenceno, (2-feniletinil)benceno, difenilo cetona, (4-fenilbuta-1,3-diinil)benceno, fenilbencilamina, (fenilmetoxi)benceno, y similares. Los grupos biarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil)-fenil]acetamida, 1,4-difenilbenceno, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-[bencilamino]-acetamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 2-amino-N-[4-(2-fenil-etinil)fenil]acetamida, 2-(ciclopropilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]-acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[(2-metil-propil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 5-fenil-2H-benzo-[d]1,3-dioxoleno, 2-cloro-1-metoxi-4-fenilbenceno, 2-[(imidazolilmetil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 4-fenil-1-fenoxibenceno, N-(2-amino-etil)-[4-(2-feniletinil)fenil]carboxamida, 2-[[4-(4-fluorofenil)metil]-amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[[4-(4-metilfenil)metil]amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 4-fenil-1-(trifluorometil)benceno, 1-butil-4-fenil-benceno, 2-(ciclohexilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(etil-metil-amino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(butilamino)-N-[4-(2-fenil-etinil)fenil]acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(4-piridilamino)-acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(quinuclidin-3-ilamino)acetamida, N-[4-(2-fenil-etinil)fenil]pirrolidin-2-ilcarboxamida, 2-amino-3-metil-N-[4-(2-fenil-etinil)-

fenil]butanamida, 4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenilamina, 2-(dimetil-amino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)-fenil]acetamida, 4-etil-1-fenilbenceno, 1-[4-(2-fenil-etinil)-fenil]etan-1-ona, N-(1-carbamoi-2-hidroxiopropil)[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)-fenil]-carboxamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 4-metoxifenilo fenilo cetona, fenil-N-benzamida, (terc-butoxi)-N-[(4-fenilfenil)-metil]-carboxamida, ácido 2-(3-fenilfenoxi)etanolhidroxámico; propanoato de 3-fenilfenilo, 1-(4-etoxifenil)-4-metoxibenceno y [4-(2-feniletinil)fenil]pirrol.

"Heteroarilarilo" se refiere a un grupo biarilo en el que uno de los grupos arilo es un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilarilo ejemplares incluyen, por ejemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrol, 3-(2-feniletinil)piridina, fenilpirazol, 5-(2-fenil-etinil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiadiazol, 2-(2-fenil-etinil)pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazol, 3-(2-piperazinil-fenil)-furano, 3-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirrol, y similares. Los grupos heteroarilarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 5-(2-feniletinil)pirimidina-2-ilamina, 1-metoxi-4-(2-tienil)benceno, 1-metoxi-3-(2-tienil)benceno, 5-metil-2-fenilpiridina, 5-metil-3-fenilisoxazol, 2-[3-(trifluorometil)fenil]furano, 3-fluoro-5-(2-furil)-2-metoxi-1-prop-2-enilbenceno, (hidroxiimino)(5-fenil(2-tienil))-metano, 5-[(4-metilpiperazinil)metil]-2-feniltiofeno, 2-(4-etilfenil)-tiofeno, 4-metil-tio-1-(2-tienil)benceno, 2-(3-nitrofenil)tiofeno, (terc-butoxi)-N-[(5-fenil(3-piridil))metil]carboxamida, hidroxil-N-[(5-fenil(3-piridil))metil]-amida, 2-(fenil-metiltio)piridina y bencilimidazol.

"Heteroarilheteroarilo" se refiere a un grupo biarilo en el que ambos grupos arilo son un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilheteroarilo ejemplares incluyen, por ejemplo, 3-piridilimidazol, 2-imidazolipirazina, y similares. Los grupos heteroarilheteroarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 2-(4-piperazinil-3-piridil)furano, dietil-(3-pirazin-2-il(4-piridil))amina y dimetil{2-[2-(5-metilpirazin-2-il)etinil](4-piridil)}amina.

"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere al reemplazo de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. Los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, haloalquilo, alquilamino, haloalquilamino, alcoxi, haloalcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquil-carbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo y similares.

El grupo de sustitución puede estar sustituido. El grupo sustituido sobre el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R o cicloalquilo, en el que R es típicamente hidrógeno, hidroxilo o alquilo.

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede darse en la cadena (por ejemplo, 2-hidroxiopropilo, 2-aminobutilo, y similares) o el extremo de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo, y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser disposiciones de cadena lineal, ramificada o cíclica de carbono o heteroátomos unidos covalentemente.

"Grupo protector carboxi" se refiere a un grupo carbonilo que se ha esterificado con uno de los grupos éster protectores de ácido carboxílico que se usan comúnmente empleados para bloquear o proteger la función de ácido carboxílico mientras que se realizan las reacciones que implican otros sitios funcionales del compuesto. Además, un grupo protector carboxi puede estar unido a un soporte sólido por lo que el compuesto permanece conectado al soporte sólido como el carboxilato hasta que se escinde por procedimientos hidrolíticos para liberar el ácido libre correspondiente. Los grupos protectores carboxi representativos incluyen, por ejemplo, ésteres alquílicos, amidas secundarias y similares.

Algunos de los compuestos de la invención comprenden átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Dichos átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar como resultado los compuestos de la invención que comprenden mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono sustituido asimétricamente particular o un estereoisómero individual. Como resultado, se incluyen mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención en la presente invención. Las expresiones configuración "S" y "R", como se usan en el presente documento, son como se definen por la IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY", Pure Appl. Chem. 45: 13-30, 1976. Los términos α y β se emplean para indicar las posiciones de los compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es el lado sobre el que se sitúa el sustituyente preferido en la posición numerada inferior. Los sustituyentes que se sitúan en el lado opuesto del plano de referencia de denominan descriptor β . Ha de apreciarse que este uso difiere de aquel para los estereoprecursores cíclicos, en los que " α " significa "por debajo del plano" y representa una configuración absoluta. Las expresiones configuración α y β , como se usan en el presente documento, son como se definen por la "Chemical Abstracts Index Guide", Apéndice IV, párrafo 203, 1987.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de ácidos no tóxicas o de metales alcalinotérreos de los compuestos de fórmula (I). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de fórmula (I), o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácidas con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero sin limitación, las que se indican a continuación: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato,

metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Por lo tanto, se obtuvieron productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen dichos ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y dichos ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de fórmula (I), o por separado haciendo reaccionar restos de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en los metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales sódicas, de litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, pero sin limitación amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acordes con una proporción razonable de beneficio/riesgo y eficaces para su uso deseado, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el precursor de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis detallado en Higuchi, T., y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series 14, y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", en Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

El término "cáncer" se refiere a enfermedades cancerosas que se pueden tratar de forma beneficiosa mediante la inhibición de KSP, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga o colon); trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide); y adenomas (por ejemplo, adenoma vellosos de colon). El cáncer es una enfermedad proliferativa.

Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* para inhibir el crecimiento de células de cáncer. Los compuestos se pueden usar en solitario o en composiciones junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de la administración de fármaco, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinil-pirrolidina, ceras de fusión baja, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos o más cualesquiera de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey, 1991, incorporado en el presente documento por referencia.

Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de KSP mediante cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, mediante otros ensayos de actividad de KSP conocidos por los expertos en la materia o mediante la detección de una inhibición o un alivio de los síntomas del cáncer.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variarán dependiendo del huésped que se esté tratando y el modo de administración particular. Sin embargo, se apreciará que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, índice de excreción, combinación de fármaco y la gravedad de la enfermedad particular que se esté sometiendo a la terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz de una situación determinada se puede determinar fácilmente mediante experimentación de rutina y está dentro de la especialidad y el criterio del médico ordinario.

Para los fines de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz generalmente será una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis únicas o divididas que pueden estar en cantidades, por ejemplo, de desde 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal diariamente y más preferido desde 1,0 hasta 30 mg/kg de peso corporal diariamente. Las composiciones de las unidades de dosificación pueden contener cantidades tales de submúltiplos de los mismos para constituir la dosis diaria.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, mediante aerosolización o pulverización de inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones de unidades de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Con este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

Los supositorios para la administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilén glicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es normal en la práctica, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los comprimidos y píldoras se pueden preparar adicionalmente con revestimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, saporíferos y de perfume.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multi lamelares que se dispersan en medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidil colinas (lecitina), tanto naturales como sintéticos. Los procedimientos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology" Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, 1976, pág. 33 y sigs.

Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar como el ingrediente farmacéutico activo único, los mismos también se pueden usar en combinación con uno o más agentes diferentes usados en el tratamiento del cáncer. Los agentes ilustrativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecán, topotecán, gemcitabina, gleevec, herceptina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacicabina, ciclofosfamida, alcaloides de vinca, imatinib, antraciclina, rituximab, trastuzumab, inhibidores de topoisomerasa I, así como otros agentes quimioterapéuticos del cáncer.

Los compuestos anteriores que se tienen que emplear en combinación con los compuestos de la invención se usarán en cantidades terapéuticas como se indica en Physicians' Desk Reference (PDR) 47ª Edición (1993), que se incorpora en el presente documento por referencia o en cantidades terapéuticamente útiles tales como las que conocería un experto en la materia.

Los compuestos de la invención y los otros agentes anticáncer se pueden administrar a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención se pueden variar de forma de obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como una forma de dosificación única que contenga ambos agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas, que se proporcionan en momentos iguales o diferentes o los agentes terapéuticos se pueden proporcionar como una composición única.

Los antiestrógenos, tales como tamoxifeno, inhiben el crecimiento del cáncer mamario a través de la inducción de la

detención del ciclo celular, que requiere a la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la ruta de quinasa MAP Ras-Raf altera el estado de fosforilación de p27Kip de forma que su actividad inhibitoria de la detención del ciclo celular está atenuada, contribuyendo de ese modo a la resistencia a antiestrógeno (Donovan, y col, J. Biol. Chem 276: 40888, 2001). Como se ha informado por Donovan y col, la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con inhibidor MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en líneas de células de cáncer mamario refractarias a hormona y al hacer esto restauró la sensibilidad a hormona. Por consiguiente, en un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de cánceres dependientes de hormona, tales como cánceres mamario y de próstata, para revertir la resistencia a hormona observada comúnmente en estos cánceres con agentes anticáncer convencionales.

En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC), la translocación cromosómica es responsable de la tirosina quinasa BCR-AB1 activada de forma constitutiva. Los pacientes afectados son sensibles a gleevec, un inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña, como resultado de inhibición de la actividad de quinasa Ab 1. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en etapa avanzada responden a gleevec inicialmente, pero después recaen posteriormente debido a mutaciones que confieren resistencia en el dominio de quinasa Ab1. Los estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Av1 emplea la ruta de quinasa Raf para provocar sus efectos. Adicionalmente, la inhibición de más de una quinasa en la misma ruta proporciona protección adicional frente a mutaciones que confieren resistencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con al menos un agente adicional, tal como gleevec en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC), para revertir o prevenir la resistencia al al menos un agente adicional.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la invención. Los kits ilustrativos incluyen un compuesto de fórmula (I) y un prospecto u otra etiqueta que incluye las direcciones para tratar una enfermedad proliferativa celular mediante la administración de una cantidad inhibitoria de KSP del compuesto.

La presente invención se comprenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no tienen por objeto ser limitantes de la presente invención.

Ejemplos

Haciendo referencia a los ejemplos que se indican a continuación, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los procedimientos descritos en el presente documento, u otros procedimientos, que se conocen bien en la técnica.

Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un Módulo de Separación 2690 (Milford, MA). Las columnas analíticas eran Alltima C-18 de fase inversa, 4,6 x 250 mm de Alltech (Deerfield, IL). Se usó un gradiente de elución, partiendo típicamente de acetonitrilo al 5%/agua al 95% y procesando acetonitrilo al 100% durante un periodo de 40 minutos. Todos los disolventes obtenidos contenían ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA). Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 220 ó 254 nm. Los disolventes de HPLC eran de Burdick y Jackson (Muskegan, MI) o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). En algunos casos, se evaluó la pureza por cromatografía de capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice vidrio o plástico reforzado, tales como, por ejemplo, láminas flexibles Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Los resultados por TLC se detectaron visualmente fácilmente en luz ultravioleta, o empleando vapor de yodo bien conocido u otras diversas técnicas de tinción.

Los análisis espectrométricos de masas se realizaron sobre uno de los dos instrumentos de CLEM: un sistema Waters (HPLC Alliance HT y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: acetonitrilo al 5-95% (o 35-95%, o 65-95% o 95-95%) en agua con TFA al 0,05%; caudal 0,8 ml/min; intervalo de peso molecular 500-1500; Tensión de cono 20 V; temperatura de columna: 40 °C) o un sistema Hewlett Packard (HPLC Serie 1100; Columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: acetonitrilo al 1-95% en agua con TFA al 0,05%; caudal 0,4 ml/min; intervalo de peso molecular 150-850; Tensión de cono 50 V; temperatura de columna: 30 °C). Todas las masas se indicaron como los iones de partida protonados.

El análisis por CGEM se realiza en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases HP6890 Series con un Detector Selectivo de Masas 5973; volumen de inyección: 1 µl; temperatura inicial de la columna: 50 °C; temperatura final de la columna: 250 °C, tiempo de desnivel: 20 minutos; caudal de gas: 1 ml/min; columna: fenil metil siloxano al 5%, Módulo Nº HP 190915-443, dimensiones: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

Los análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en algunos de los compuestos con una RMN Varian 300 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral era TMS o el desplazamiento químico conocido del disolvente. Se realizaron algunas muestras del compuesto a temperatura elevadas (por ejemplo, 75 °C) para promover un aumento de la solubilidad de la muestra.

La pureza de algunos compuestos de la invención se evalúa mediante análisis elementales (Desert Analytics, Tucson, AZ)

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

5 Las separaciones preparativas se realizaron usando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Silo, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o por cromatografía en columna ultrarrápida usando un material de empaquetamiento de gel de sílice (malla 230-400), o por HPLC usando una columna C-18 de fase inversa. Los disolventes típicos empleados por el sistema Flash 40 Biotage y la cromatografía ultrarrápida en columna fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxiamina acuosa y trietilamina. Los disolventes típicos empleados para el análisis por HPLC de fase inversa eran concentraciones variables de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

Se usaron las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

| | |
|--------------------------|--|
| AcOH: | Ácido acético |
| ac.: | Acuoso |
| ATP: | Trifosfato de adenosina |
| 9-BBN | 9-Borabicyclo[3,3,1]nonano |
| Boc: | terc-butoxicarbonilo |
| Celite | Agente de filtro |
| DAP o Dap: | Diaminopropionato |
| DCM: | Diclorometano |
| DEAD: | Azodicarboxilato de dietilo |
| DIEA: | Diisopropiletilamina |
| DMAP | 4-Dimetilaminopiridina |
| DME: | 1,2-Dimetoxietano |
| DMF: | N,N-Dimetilformamida |
| DMSO: | Dimetilsulfóxido |
| DPPA: | Difenil fosforil azida |
| Et ₃ N: | Trietilamina |
| EDC: | N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida |
| EDCI: | 1-(3-Dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida |
| EtOAc: | Acetato de etilo |
| EtOH: | Etanol |
| Fmoc: | 9-Fluorenilmetoxicarbonilo |
| Gly-OH: | Glicina |
| HATU: | Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio |
| HBTU: | Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| Hex: | Hexano |
| HOBt: | Alcohol butílico |
| HOBT: | 1-Hidroxibenzotriazol |
| HPLC: | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| NIS | N-Yodosuccinimida |
| Valor CI ₅₀ : | La concentración de un inhibidor que provoca una reducción al 50% en una actividad medida. |

| | |
|----------|---|
| iPrOH: | Isopropanol |
| CL/EM: | Cromatografía líquida/espectrometría de masas |
| EMBR: | Espectrometría de masas de baja resolución |
| MeOH: | Metanol |
| NaOMe: | Metóxido sódico |
| nm: | Nanómetro |
| NMP: | N-Metilpirrolidona |
| PPA | Ácido polifosfórico |
| PPhs: | Trifenil fosfina |
| PTFE | Politetrafluoroetileno |
| RP-HPLC: | Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa |
| TA: | Temperatura ambiente |
| sat.: | Saturado |
| TEA: | Trietilamina |
| TFA: | Ácido trifluoroacético |
| THF: | Tetrahidrofurano |
| Thr: | Treonina |
| TLC: | Cromatografía de capa fina |
| Trt-Br: | Bromuro de terc-butilo |

Se proporcionó la nomenclatura para los compuestos de Ejemplo usando el software ACD Name versión 5.07 (14 de noviembre de 2001) disponible en Advanced Chemistry Development, Inc. Algunos de los compuestos y materiales de partida se nombraron usando la nomenclatura convencional de la IUPAC.

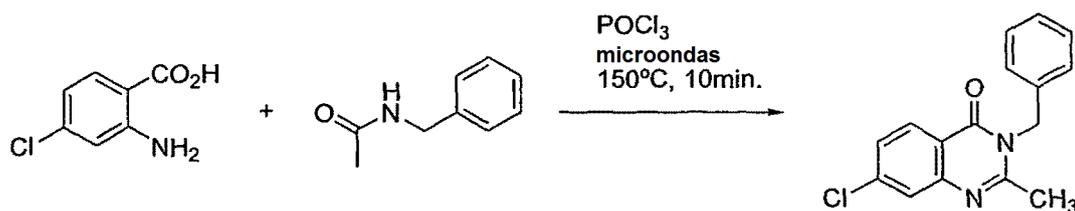
- 5 Debe apreciarse que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden mostrar el fenómeno de tautomería. Ya que las estructuras químicas en esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las formas tautoméricas posibles, debe apreciarse que la invención incluye cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

- 10 Se entenderá que la invención no se limita a las realizaciones expuestas en el presente documento para ilustración, pero incluye todas estas formas de las mismas que entran dentro del alcance de la divulgación anterior.

Ejemplo 1

Síntesis de N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida

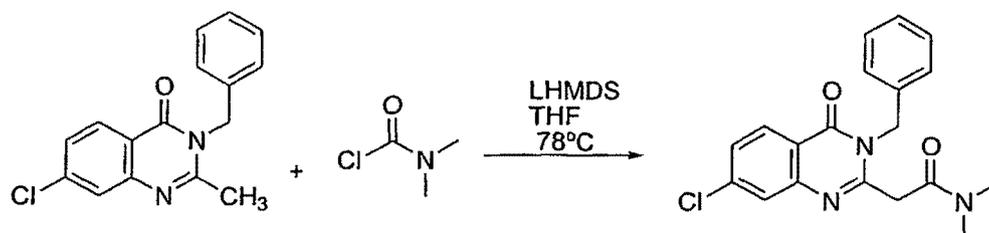
Etapa 1: 3-bencil-7-cloro-2-metilquinazolin-4 (3H)-ona.



- 15 Se disolvieron ácido 2-amino-4-clorobenzoico (250 mg, 1 equiv.) y N-bencilacetamida (261 mg, 1,2 equiv.) en oxicluro de fósforo (2 ml). La reacción se puso en el microondas durante 10 minutos a 150 °C. La reacción se

interrumpió vertiendo la mezcla en hielo. El producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, hidróxido sódico acuoso al 10%, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, produciendo 3-bencil-7-cloro-2-metilquinazolin-4 (3H)-ona en forma de un sólido de color naranja.

Etapas 2: 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida.

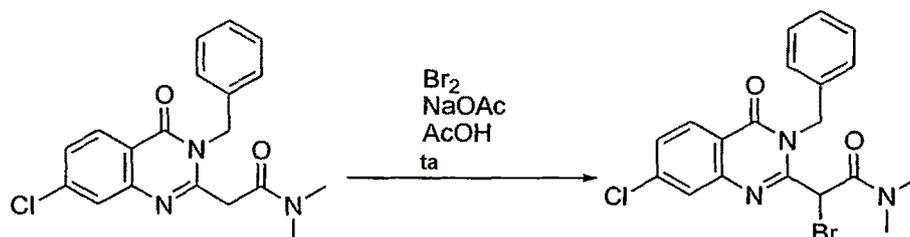


5

Se disolvió 3-bencil-7-cloro-2-metilquinazolin-4 (3H)-ona (2 g, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Se añadió lentamente hexametil disilazida de litio (LHMDS) y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos. Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (1,2 g) en forma de un sólido.

10

Etapas 3: 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-bromo-N,N dimetilacetamida.

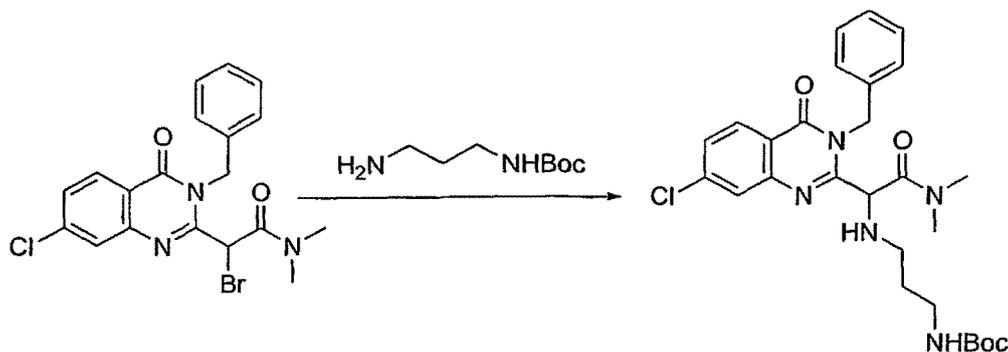


15

A una mezcla de 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N dimetilacetamida (1,1 g, equiv.) y acetato sódico (761 mg, 3 equiv.) en ácido acético (15 ml) se le añadió bromo (158 μl , 1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó varias veces con agua, bicarbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-bromo-N,N dimetilacetamida (1,44 g) en forma de un sólido de color amarillo.

20

Etapas 4: 3-[[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]propilcarbamato de terc-butilo.



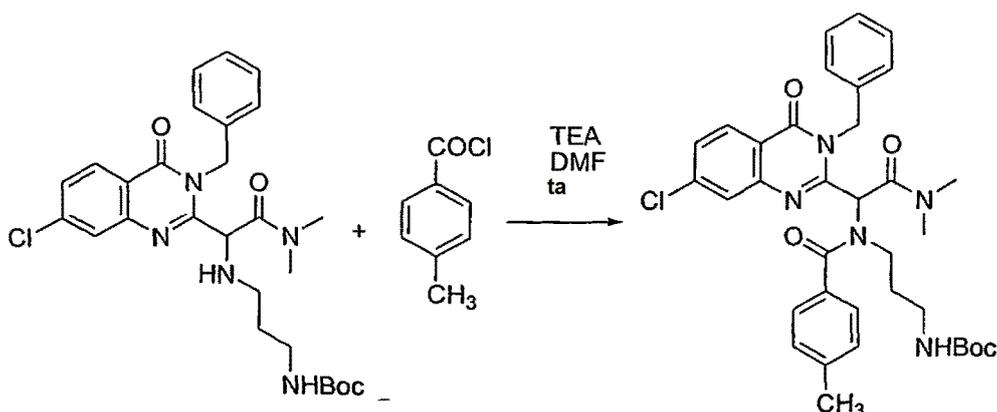
A una solución de 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-bromo-N,N-dimetilacetamida (1,4 g, 1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió N-Boc-1,3-diaminopropano (2,8 g, 5 equiv.). La reacción se agitó a

25

temperatura ambiente durante 4 h y después se calentó a 40 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 3-[[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]propilcarbamato de terc-butilo (1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5

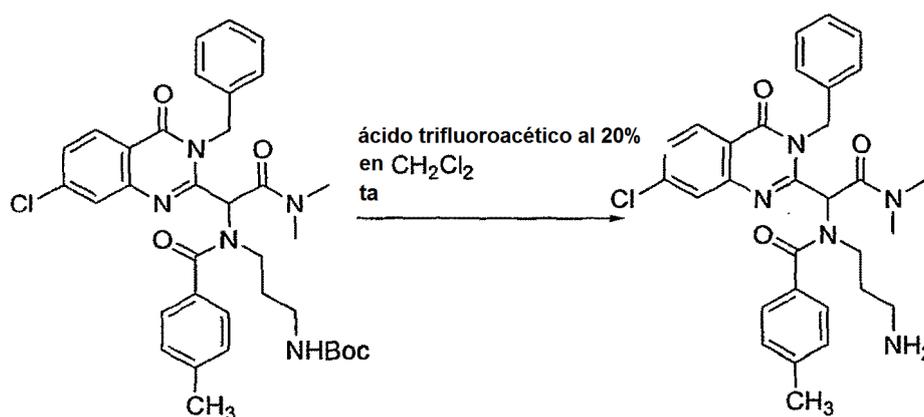
Etapa 5: 3-[[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metil-benzoil)amino]propilcarbamato de terc-butilo.



A una solución de 3-[[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]propilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 1 equiv.) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron cloruro de 4-metil benzoílo (380 μ l, 3 equiv.) y trietilamina (660 μ l, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, carbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo 3-[[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)amino]propilcarbamato de terc-butilo en bruto.

15

Etapa 6: N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida.



A una solución de 3-[[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)amino]propilcarbamato de terc-butilo (500 mg) se le añadió una solución al 20% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida (336 mg) en forma de un sólido de color blanco.

20

Ejemplo 2

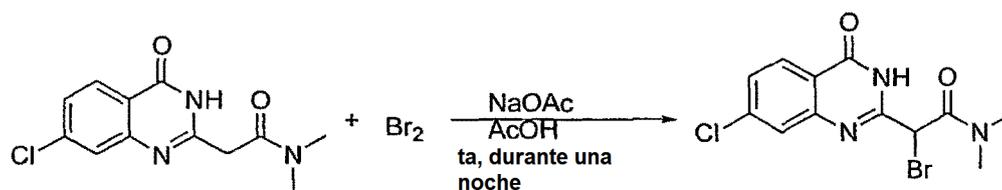
Síntesis de N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida

Etapa 1: 2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida.



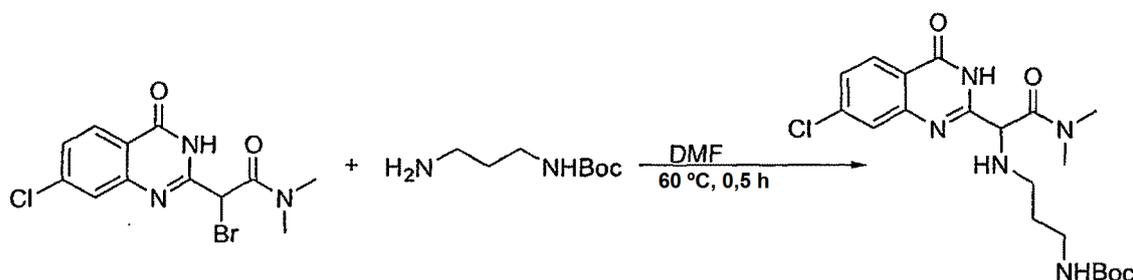
5 A una mezcla de benzoato de 2-amino-4-cloro metilo (5 g, 1 equiv.) y N,N-dimetilamino acetamida (3,63 g, 1,2 equiv.) se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se retiró a presión reducida y el residuo sólido resultante se trituroó con agua fría. La solución acuosa se basificó con hidróxido de amonio al 10%. El precipitado se recogió, se lavó con más agua fría, se lavó con éter y se secó, produciendo 2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida 7,4 g (96%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: 2-bromo-2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida.



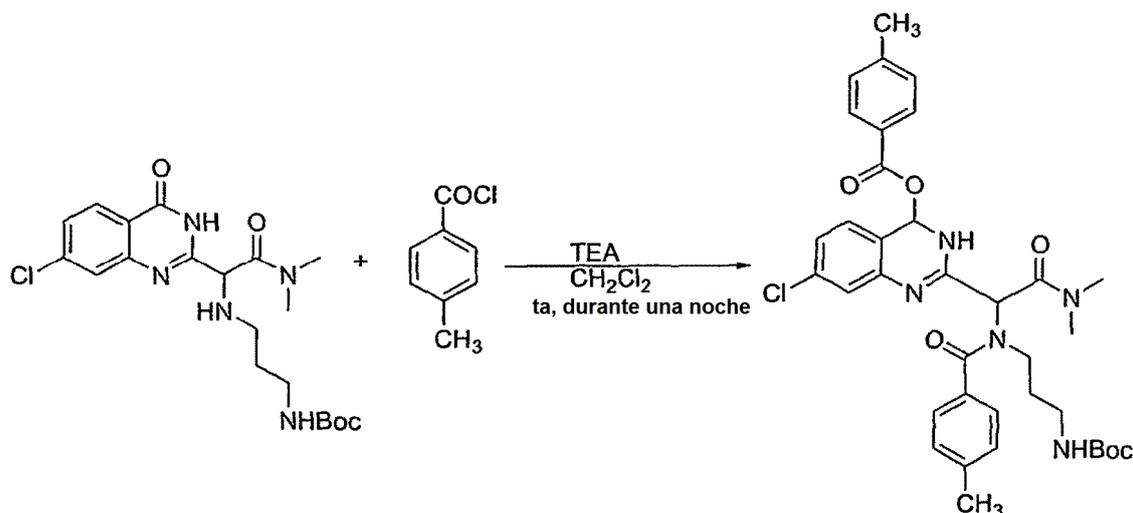
15 A una mezcla de 2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida y acetato sódico (930 mg, 3 equiv.) en ácido acético (15 ml) se le añadió bromo (190 µl, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó varias veces con agua, bicarbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 2-bromo-2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (0,95 g) en forma de un sólido de color pardo.

20 Etapa 3: 3-[[1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]propilcarbamato de terc-butilo.



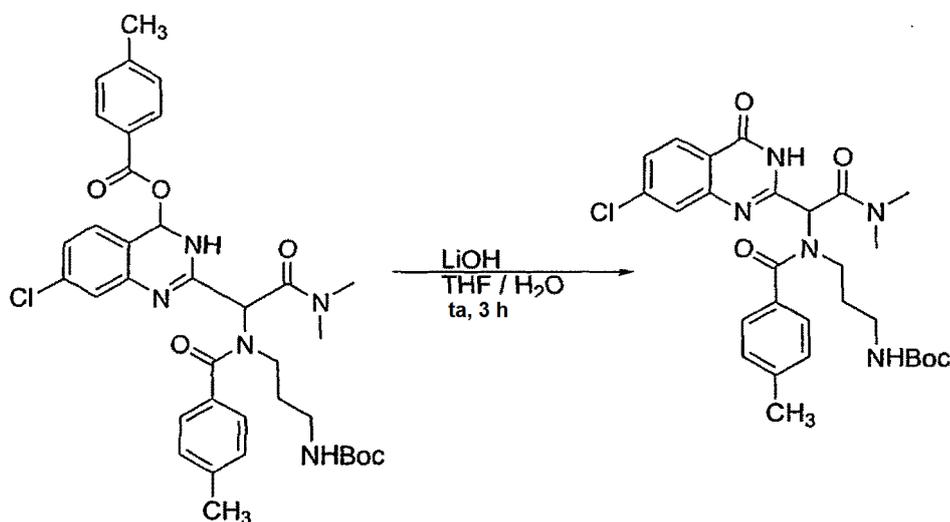
25 A una solución de 2-bromo-2-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-N,N-dimetilacetamida (950 mg, 1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió N-Boc-1,3-diaminopropano (2,4 g, 5 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 3-[[1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]propilcarbamato de terc-butilo (1,2 g) en forma de un sólido de color naranja pálido.

30 Etapa 4: 4-metilbenzoato de 2-[1-[[3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil](4-metilbenzoil)amino]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ilo.



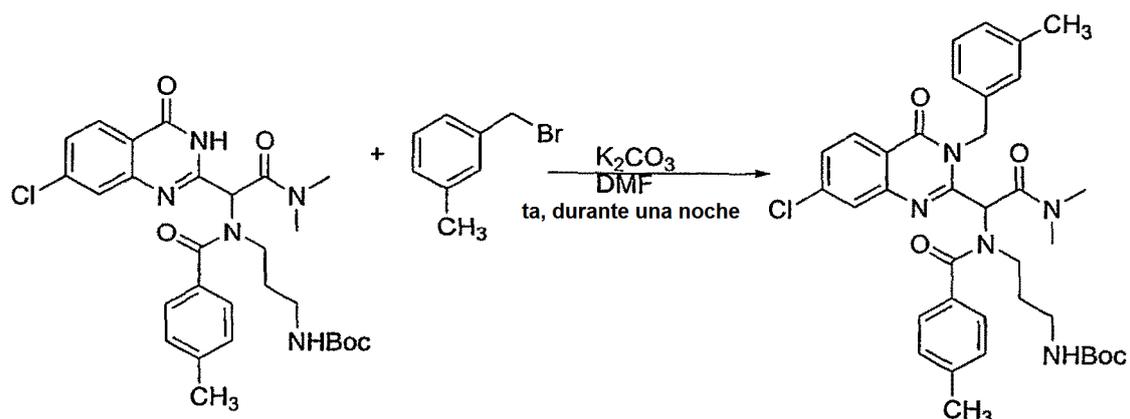
A una solución de 3-[[1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]propilcarbamato de terc-butilo (1,2 g, 1 equiv.) en cloruro de metileno (920 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de 4-metil benzoílo (1,1 ml, 3 equiv.) y trietilamina (1,9 ml, 5 equiv.). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, carbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo 4-metilbenzoato de 2-[1-[[3-[[terc-butoxicarbonil]amino]propil](4-metilbenzoil)amino]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ilo (2,3 g) en forma de un aceite de color pardo.

- 10 Etapa 5: 3-[[1-(7-cloro-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetil-amino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)amino] propilcarbamato de terc-butilo.

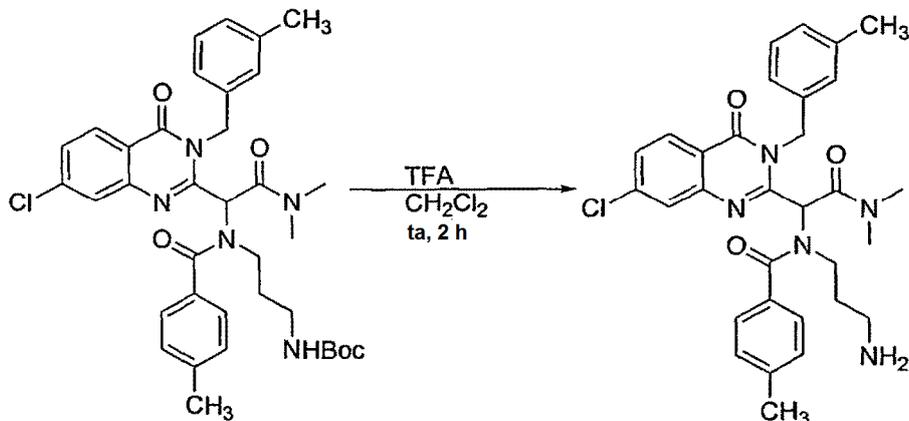


- 15 A una solución de 4-metilbenzoato de 2-[1-[[3-[[terc-butoxicarbonil]amino]propil](4-metilbenzoil)amino]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-7-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ilo en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (284 mg, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con 1 M de cloruro ácido acuoso a pH 6-7 y se extrajo posteriormente en cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con más agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 3-[[1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)-amino]-propilcarbamato de terc-butilo (257 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- 20

Etapa 6: 3-[[1-(7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil] (4-metilbenzoil) amino] propilcarbamato de terc-butilo.



- 5 A una solución de 3-[[1-(7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)amino]propilcarbamato de terc-butilo (29 mg, 1 equiv.) en dimetil formamida (1 ml) se le añadieron bromuro de 3-metilbencilo (8 μ l, 1,2 equiv.) y carbonato potásico (22 mg, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y el material se extrajo en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, carbonato sódico saturado, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 3-[[1-(7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)amino]propilcarbamato de terc-butilo.
- 10 Etapa 7: N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida.



- 15 A una solución de 3-[[1-(7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil](4-metilbenzoil)amino]propilcarbamato de terc-butilo se le añadió una solución al 20% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa, dando N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida (9 mg) en forma de una sal TFA.

Ejemplo 3

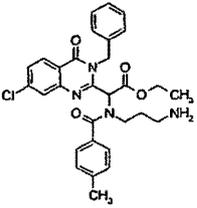
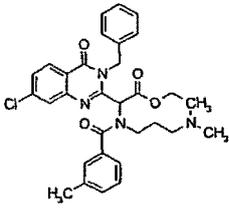
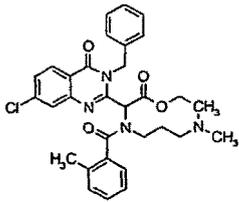
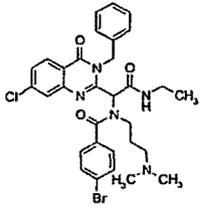
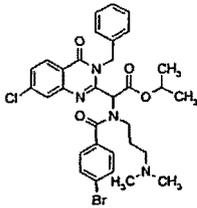
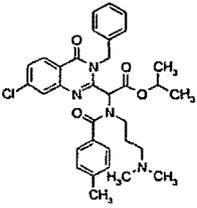
20 Compuestos de Quinazolinona Representativos

Los compuestos de quinazolinona representativos de la invención se muestran en la Tabla 1 (compuestos marcados con "Ref" son ejemplos de referencia que no forman parte de la invención). En la Tabla 1, MH⁺ se refiere al ión molecular observado por espectrometría de masas.

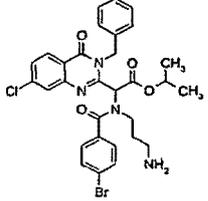
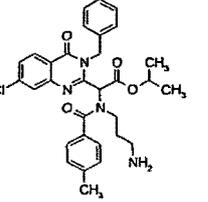
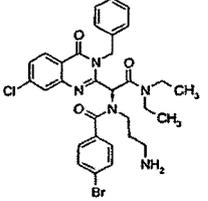
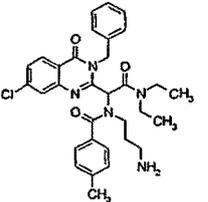
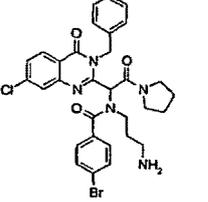
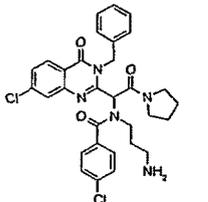
Tabla 1. Compuestos de Quinazolinona Representativos

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|---|
| 1 (Ref) | | 458,0 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il){[3-(dimetilamino)propil]amino}acetato de etilo |
| 2 (Ref) | | 641,0 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il){(4-bromobenzoil)[3-(dimetilamino)propil]amino}acetato de etilo |
| 3 (Ref) | | 669,0 | 2-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-((4-bromobenzoil)[3-(dimetilamino)propil]amino)butanoato de etilo |
| 4 (Ref) | | 576,1 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il){[3-(dimetilamino)propil](4-metilbenzoil)amino}acetato de etilo |
| 5 (Ref) | | 641,0 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il){(3-bromobenzoil)[3-(dimetilamino)propil]amino}acetato de etilo |
| 6 (Ref) | | 641,0 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il){(2-bromobenzoil)[3-(dimetilamino)propil]amino}acetato de etilo |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|---|-------|---|
| 7 (Ref) |  | 548,1 | [(3-aminopropil)(4-metilbenzoil)amino](3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)acetato de etilo |
| 8 (Ref) |  | 576,1 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)[[3-(dimetilamino)propil](3-metilbenzoil)amino]acetato de etilo |
| 9 (Ref) |  | 576,1 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)[[3-(dimetilamino)propil](2-metilbenzoil)amino]acetato de etilo |
| 10 |  | 640,0 | N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(etilamino)-2-oxoetil]-4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]benzamida |
| 11 (Ref) |  | 655,0 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il){(4-bromobenzoil)[3-(dimetilamino)propil]amino}acetato de isopropilo |
| 12 (Ref) |  | 590,1 | (3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)[[3-(dimetilamino)propil](4-metilbenzoil)amino]acetato de isopropilo |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|---|-------|--|
| 13 (Ref) |  | 626,9 | [(3-aminopropil)(4-bromobenzoil)amino](3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)acetato de isopropilo |
| 14 (Ref) |  | 562,1 | [(3-aminopropil)(4-metilbenzoil)amino](3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)acetato de isopropilo |
| 15 |  | 640,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dietilamino)-2-oxoetil]-4-bromobenzamida |
| 16 |  | 575,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dietilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 17 |  | 638,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl]-4-bromobenzamida |
| 18 |  | 593,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl]-4-clorobenzamida |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|---|
| 19 | | 654,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-4-bromobenzamida |
| 20 | | 609,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-4-clorobenzamida |
| 21 | | 611,9 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-bromobenzamida |
| 22 | | 567,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-clorobenzamida |
| 23 | | 573,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilmetil]-4-metilbenzamida |
| 24 | | 547,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|--|
| 25 | | 626,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[3-(2-bromobencil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 26 | | 581,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 27 | | 581,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 28 | | 581,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 29 | | 565,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 30 | | 631,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|---|
| 31 | | 581,5 | -N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(4-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 32 | | 616,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(2,5-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 33 | | 616,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(2,6-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 34 | | 577,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 35 | | 597,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(2-naftilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 36 | | 615,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|---|
| 37 | | 631,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-{7-cloro-4-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)encil]-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 38 | | 683,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-{3-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 39 | | 563,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-{7-cloro-3-(3-hidroxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 40 | | 575,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-{7-cloro-3-(3,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 41 | | 623,2 | N-(3-aminopropil)-N-[1-{3-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 42 | | 572,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-{7-cloro-3-(3-cianobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|--|
| 43 | | 592,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-nitrobenzil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 44 | | 548,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 45 | | 616,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 46 | | 561,1 | N-(3-aminopropil)-N-{1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil}-4-metilbenzamida |
| 47 | | 589,1 | N-(3-aminopropil)-N-{1-[7-cloro-3-(3,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil}-4-metilbenzamida |
| 48 | | 591,1 | N-(3-aminopropil)-N-{1-[7-cloro-3-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil}-4-metilbenzamida |

(continuación)

| Compuesto | Estructura | MH+ | Nombre |
|-----------|------------|-------|---|
| 49 | | 583,0 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3,5-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 50 | | 582,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(7-cloro-3-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 51 | | 582,5 | N-(3-aminopropil)-N-[1-(7-cloro-3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |
| 52 | | 598,1 | N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-(quinolin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida |

Mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se demostró que los compuestos anteriores tenían una actividad inhibitoria de KSP a una CI_{50} de menos de aproximadamente 50 μM . Determinados compuestos tienen una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM y determinados compuestos diferentes tienen una CI_{50} de menos de aproximadamente 100 nM.

Ejemplo 4

Ensayo para determinar actividad de KSP

En este ejemplo, se describe un ensayo *in vitro* ilustrativo para determinar actividad de KSP.

Microtúbulos purificados a partir de cerebro bovino se adquirieron en Cytoskeleton Inc. El dominio motor de KSP humana (Eg5, KNSL1) se clonó y purificó hasta una pureza de más del 95%. Biomol Green se adquirió en Affinity Research Products Ltd.

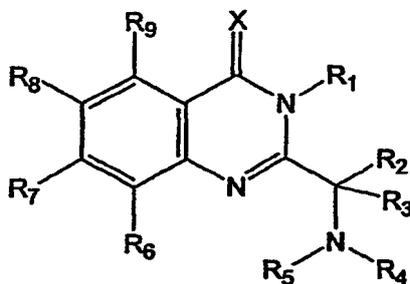
Los microtúbulos y la proteína motora KSP se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 1 mM, DTT 10 mM y 0,25 mg/ml de BSA) hasta una concentración de 35 $\mu g/ml$ para microtúbulos y 45 nM para KSP. La mezcla de microtúbulos/KSP después se preincubó a 37°C durante 10 min. para promover la unión de KSP a los microtúbulos. También se diluyó ATP hasta una concentración de 300 μM en el mismo tampón de ensayo. A cada pocillo de la placa de ensayo (placa de 384 pocillos) que contiene 1,25 μl de compuestos en DMSO o DMSO únicamente, 25 μl de solución de ATP. Para comenzar la reacción, 25 μl de solución de microtúbulos/KSP se añadieron a la mezcla de ATP/compuesto. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Al final del

5 periodo de incubación, se añadieron 65 μ l de Biomol Green a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 5-10 min. y después se determinó la absorbancia a 630 nm. El reactivo Biomol Green es un colorante en base a verde de malaquita que detecta la liberación de fosfato inorgánico. La señal de color desarrollada se leyó usando un lector Victor II. La concentración de cada compuesto para una inhibición del 50% (CI_{50}) se calculó mediante regresión no lineal usando software de análisis de datos XLFit para Excel o Prism mediante GraphPad Software Inc.

Aunque se ha ilustrado y descrito la realización preferida de la invención, se apreciará que se pueden realizar diversos cambios en la misma sin alejarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 X es O o S;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 10 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
 (4) alquino sustituido o sin sustituir,
 (5) arilo sustituido o sin sustituir,
 (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
 (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir,
 (8) alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, y
 15 (9) arilsulfonilo sustituido o sin sustituir;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 20 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir, y
 (4) alquino sustituido o sin sustituir;

R₃ es CONR₁₁R₁₂,

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en

- 25 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
 (4) alquino sustituido o sin sustituir,
 (5) arilo sustituido o sin sustituir,
 (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir, y
 (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir;

30 R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alcoxi sustituido o sin sustituir,
 (4) arilo sustituido o sin sustituir,
 35 (5) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
 (6) heterociclilo sustituido o sin sustituir,
 (7) COR₁₇,
 (8) CO₂R₁₈,
 (9) CONR₁₉R₂₀, y
 40 (10) SO₂R₂₁; o

R₄ y R₅ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo, en la que el anillo heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, en la que el anillo heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, y en la que el anillo heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidróxi, amino, ciano, alquilamino, dialquilamino,

5 alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, arilalquilo, heterociclo, aminocarbonilo, carbonilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboxi, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, carbociclo o heteroarilalquilo; con la condición de que cuando R₄ y R₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, el anillo heterocíclico no sea un anillo 2,4-dioxo-3-oxazolidinilo, un anillo 2,5-dioxo-1-imidazolidinilo, ni un anillo 2,4,5-trioxo-1-imidazolidinilo;

R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 10 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) hidroxilo,
 (4) nitro,
 (5) amino,
 (6) ciano,
 (7) alcoxi,
 15 (8) alquiltio,
 (9) metilenodioxo,
 (10) haloalcoxi,
 (11) CO₂R₁₀,
 (12) COR₁₀,
 (13) OR₁₀,
 20 (14) CONR₁₁R₁₂,
 (15) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (16) arilo sustituido o sin sustituir,
 (17) heteroarilo sustituido o sin sustituir,
 25 (18) alquilamino sustituido o sin sustituir,
 (19) dialquilamino sustituido o sin sustituir,
 (20) alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir,
 (21) arilsulfonilo sustituido o sin sustituir,
 (22) alquilcarboxi sustituido o sin sustituir,
 30 (23) carboxamido sustituido o sin sustituir,
 (24) carboxiamino sustituido o sin sustituir,
 (25) aminocarboxi sustituido o sin sustituir,
 (26) aminocarbonilo sustituido o sin sustituir, y
 (27) alquilsulfonamido sustituido o sin sustituir;

35 R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 40 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno sustituido o sin sustituir,
 (4) alquino sustituido o sin sustituir,
 (5) arilo sustituido o sin sustituir,
 (6) heteroarilo sustituido o sin sustituir, y
 (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir; o

R₁₁ y R₁₂, R₁₄ y R₁₅, o R₁₉ y R₂₀ tomados juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros; y m = 0, 1 ó 2.

- 45 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que alquilo sustituido comprende arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o sulfonamidoalquilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es arilalquilo sustituido o sin sustituir.
5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que R₁ es bencilo.
- 50 6. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que R₁ es bencilo sustituido.
7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R₁ es un bencilo halo-sustituido.
8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que R₁ es 3-clorobencilo.
9. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que R₁ es 3-fluorobencilo.
10. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que R₁ es 3-metoxibencilo.

11. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que R₁ es 3-trifluorometilbencilo.
12. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que R₁ es 3-trifluorometoxibencilo.
13. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R₁ es 3,5-dimetilbencilo.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es 2-naftilmetilo.
- 5 15. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es hidrógeno.
16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R₁₁ y R₁₂ son alquilo.
17. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que R₁₁ y R₁₂ son metilo.
18. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R₁₁ y R₁₂ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros.
- 10 19. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es alquilo amino-sustituido.
20. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R₄ es 3-aminopropilo.
21. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es hidrógeno, alquilo, arilo, o COR₁₇.
22. Un compuesto de la reivindicación 21, en el que R₅ es COR₁₇.
- 15 23. Un compuesto de la reivindicación 22, en el que R₁₇ es arilo, arilalquilo, arilo alquilo-sustituido o arilo halógeno-sustituido.
24. Un compuesto de la reivindicación 23, en el que arilo es fenilo.
25. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₆, R₈ y R₉ son hidrógeno.
26. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₇ es un halógeno.
27. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 20 N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dietilamino)-2-oxoetil]-4-bromobenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dietilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-4-bromobenzamida;
- 25 N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-4-clorobenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-4-bromobenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-4-clorobenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-
- 30 bromobenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-clorobenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-
- 35 metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
- 40 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
- 45 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(4-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(2-naftilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
- 50 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-[3-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)bencil]-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-

- oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-hidroxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 5 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[3-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-cianobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 10 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3-nitrobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-{1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 15 N-(3-aminopropil)-N-{1-[7-cloro-3-(3,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-{1-[7-cloro-3-(3,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 20 N-(3-aminopropil)-N-{1-[7-cloro-3-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-[etil(metil)amino]-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-(3,5-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida;
 25 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-3-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida; y
 N-(3-aminopropil)-N-[1-[7-cloro-4-oxo-3-(quinolin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilbenzamida.

- 30
28. Una composición, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un compuesto de cualquier reivindicación precedente eficaz para inhibir la actividad de KSP en un sujeto humano o animal cuando se administra al mismo.
- 35
29. La composición de la reivindicación 28 comprendiendo además al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer.
30. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediante la modulación de la actividad de proteína KSP en un sujeto humano o animal.
- 40
31. El uso de la reivindicación 30, en el que el compuesto tiene un valor de CI_{50} de menos de aproximadamente 50 μM en un ensayo de proliferación celular.
32. El uso de la reivindicación 30, en el que la afección es cáncer.
33. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de KSP en un sujeto humano o animal.
- 45
34. El uso de la reivindicación 33, en el que el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 se usa en la fabricación de una preparación combinada de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y al menos un agente adicional para uso simultáneo, separado o secuencial para inhibir la actividad de KSP en un sujeto humano o animal.
- 50
35. La composición o procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 29 y 34, en el que el al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer se selecciona entre irinotecán, topotecán, gemcitabina, gleevec, herceptina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacicabina, ciclofosfamida, alcaloides de vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab y trastuzumab.
36. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento del cáncer.
37. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.