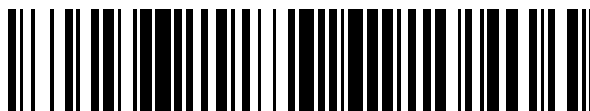


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 918**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009 E 09816751 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2331530**

54 Título: **Compuestos multicíclicos condensados como inhibidores de las proteína-cinasas**

30 Prioridad:

26.09.2008 US 100490 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.12.2013

73 Titular/es:

**NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES
(100.0%)**

**No. 35, Keyan Road, Zhunan Town, Miaoli
County, 350
Taiwan, TW**

72 Inventor/es:

**HSIEH, HSING-PANG;
COUMAR, SELVARAJ MOHANE y
CHAO, YU-SHENG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 435 918 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 multicíclicos condensados como inhibidores de las proteína-quinasas

Antecedentes

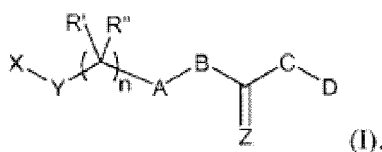
5 Las proteína-quinasas desempeñan importantes papeles en las rutas de señales celulares que regulan diversas funciones de las células tales como la diferenciación, proliferación, migración, y apoptosis. La desregulación de las proteína-quinasas está implicada en muchas enfermedades incluyendo el cáncer. Por lo tanto las proteína-quinasas son dianas terapéuticas atractivas en el tratamiento del cáncer.

10 Las aurora cinasas, que pertenecen a la subclase de cinasas de serina/treonina, están implicadas en la regulación de la mitosis. Se conocen tres isoformas A, B y C. La aurora A está implicada en la maduración y separación del centrosoma, ensamblaje fusiforme bipolar y entrada mitótica; la aurora B y la aurora C son esenciales para asegurar la segregación de cromosomas y la citocinesis. La desregulación de la actividad de la aurora-cinasa se ha ligado a inestabilidad genética, defectos en la función del centrosoma, ensamblaje fusiforme, alineamiento de cromosomas, y citocinesis, todos los cuales pueden llevar a tumorigénesis. Por ejemplo, tanto los niveles de aurora A como de aurora B se regulan por incremento en diferentes cánceres, incluyendo los cánceres de mama y colorrectal. Por lo tanto, es de gran interés desarrollar inhibidores de aurora cinasas como fármacos anti-cáncer.

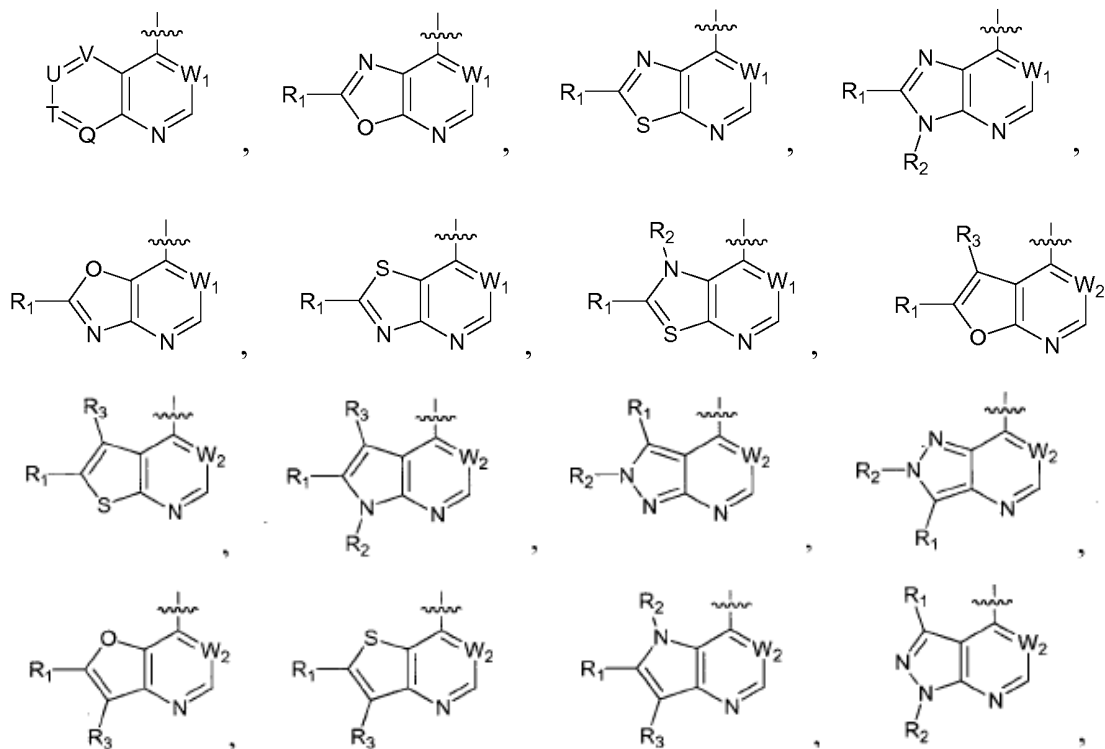
Compendio

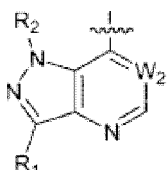
Esta invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos multicíclicos condensados se pueden utilizar para inhibir la actividad de proteína-quinasa (p.ej., aurora cinasa), lo que permite que estos compuestos se apliquen en el tratamiento de trastornos mediados por proteína-quinasa tales como el cáncer.

20 En un aspecto, esta invención se refiere a un compuesto multicíclico condensado de la fórmula (I):



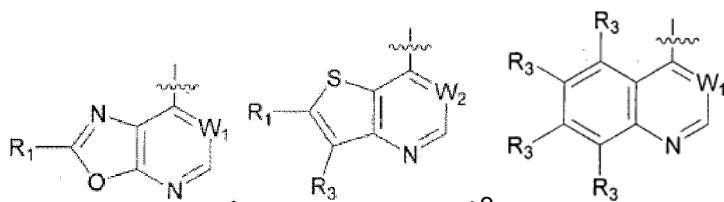
En la fórmula (I), X se selecciona del grupo que consiste en





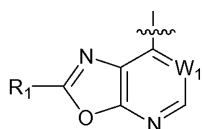
y R_1 , en las que cada uno de R_1 , R_2 , y R_3 , independientemente, es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halo, ciano, nitro, OR_a , $OC(O)R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, NR_aR_b , $NHC(O)R_a$, $NHC(O)NR_aR_b$, $NHC(S)R_a$, $NHC(O)OR_a$, SO_3R_a , o $SO_2NR_aR_b$, en las que cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; o R_1 y R_3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, son cicloalqueno, heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo; cada uno de Q, T, U, y V, independientemente, es N o CR_3 ; W_1 es N o CR_4 , en donde R_4 es H, ciano, halo, o $CONH_2$; y W_2 es CR_5 en donde R_5 es H, ciano, halo, o $CONH_2$; cada uno de Y y Z, independientemente, es O, S, o NR_c , en donde R_c está eliminado, o es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, ciano, o NO_2 ; cada uno de R' y R'', independientemente, es H, halo, nitro, ciano, amino, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; A es arileno o heteroarileno; B es O, S o NR_d , en donde R_d es H, alquilo, alqueno, o alquino; C es O, S, alqueno, o NR_e , en donde R_e es H, alquilo, alqueno, o alquino; o B y C, junto con el átomo de carbono al que están unidos, son heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; D es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; o C y D juntos son heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo; o C, D, y Z junto con el átomo de carbono al que están unidos son heteroarilo; y n es 2.

Un subconjunto de los compuestos descritos antes incluye aquellos en los que Z es O y cada uno de B y C es NH. En estos compuestos, X puede ser



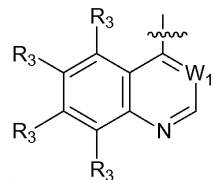
o Cl; W_2 puede ser CR_5 en donde R_5 es H, ciano, o Cl; R_1 puede ser H, alquilo, alquino, arilo (p.ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi), o heteroarilo; cada uno de los grupos R_3 , independientemente, puede ser H, alquilo, alquino, halo, ciano, nitro, OR_a , o NR_aR_b , en donde cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo; cada uno de R' y R'' puede ser H; Y puede ser NH; A puede ser fenilo o tiazolilo; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n es 2.

Otro subconjunto de los compuestos incluye aquellos en los que X es



. En estos compuestos, R_1 puede ser H, alquilo, alquino, arilo (p.ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi), o heteroarilo; W_1 puede ser N; Y puede ser NH; Z puede ser O; A puede ser fenilo o tiazolilo; cada uno de B y C puede ser NH; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n puede ser 2.

Otro subconjunto más de los compuestos incluye aquellos en los que X es



. En estos compuestos, cada uno de los grupos R_3 , independientemente, puede ser H, alquilo, alquino, halo, ciano, nitro, OR_a , o NR_cR_d , en donde cada uno de R_c y R_d , independientemente, es H, alquilo (p.ej., alquilo opcionalmente sustituido con alquilamino), alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo (p.ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi), o heteroarilo; W_1 puede ser N; Y puede ser NH; Z puede ser O; A puede ser fenilo o tiazolilo; cada uno de B y C puede ser NH; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n es 2.

Todavía otro subconjunto de los compuestos incluye aquellos en los que W_2 es CR_5 , en donde R_5 es H, ciano, o Cl. En estos compuestos, Y puede ser NH; Z puede ser O; A puede ser fenilo o tiazolilo; cada uno de B y C puede ser NH; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n es 2.

5 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene 1-20 átomos de carbono (p.ej., C_1-C_{10}). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, y *t*-butilo. El término "alquileno" se refiere a un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado, que contiene 1-20 átomos de carbono (p.ej., C_1-C_{10}). Los ejemplos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno y etileno. El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente o bivalente lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (p.ej., C_2-C_{10}) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, propenileno, alilo, y 1,4-butadienilo. El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente o bivalente lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (p.ej., C_2-C_{10}) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, etinileno, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, y 1-metil-2-butinilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, y *terc*-butoxi. El término "alquilamino" se refiere a un -N(R)-alquilo en donde R puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monovalente o bivalente saturado que tiene 3 a 30 átomos de carbono (p.ej., C_3-C_{12}). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,4-ciclohexileno, cicloheptilo, y ciclooctilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo no aromático monovalente o bivalente que tiene 3 a 30 carbonos (p.ej., C_3-C_{12}) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático monovalente o bivalente, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se). Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, y tetrahidrofuranilo. El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático monovalente o bivalente, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se) y uno o más dobles enlaces.

15 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos, tricíclico de 14 carbonos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, y antraceno. El término "arileno" se refiere a un sistema de anillos aromático bivalente, monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos, tricíclico de 14 carbonos. El término "ariloxi" se refiere a un -O-arilo. El término "arilamino" se refiere a un -N(R)-arilo en donde R puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tienilo, quinolinilo, indolilo, y tiazolilo. El término "heteroarileno" se refiere a un sistema de anillos aromático bivalente, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se).

20 Los alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, alquilamino, arilo, heteroarilo, alquileno, arileno, y heteroarileno mencionados antes, incluyen tanto restos sustituidos como no sustituidos. Los posibles sustituyentes sobre alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, arileno, heteroarilo, y heteroarileno incluyen, pero no se limitan a, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{20} , cicloalquenilo C_3-C_{20} , heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20} , alcoxi C_1-C_{10} , arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C_1-C_{10} , arilamino, hidroxilo, halo, oxo (O=), tioxo (S=), tio, sililo, alquiltio C_1-C_{10} , ariltio, alquilsulfonilo C_1-C_{10} , arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, mercapto, amido, tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carbamido, carbamilo, carboxilo, y éster carboxílico. Por otro lado, los posibles sustituyentes sobre alquilo, alquenilo, alquinilo, o alquileno incluyen todos los sustituyentes indicados antes excepto alquilo C_1-C_{10} . Los cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo también pueden estar condensados uno con otro.

25 Los compuestos multicíclicos condensados descritos antes incluyen los propios compuestos, así como sus sales, sus solvatos, y sus profármacos, si corresponde. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (p.ej., amino) de un compuesto multicíclico condensado. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalensulfonato, y acetato. Asimismo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (p.ej., carboxilato) de un compuesto multicíclico condensado. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio, y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos multicíclicos condensados incluyen también aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los

ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, después de la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos multicíclicos condensados activos.

5 En otro aspecto, esta invención se refiere a un método para inhibir la actividad proteína-cinasa (p.ej., aurora cinasa) poniendo en contacto una célula que expresa la proteína-cinasa con una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos multicíclicos condensados descritos antes. La célula puede ser una célula tumoral o una célula que sobre-expresa la proteína-cinasa (p.ej., aurora cinasa).

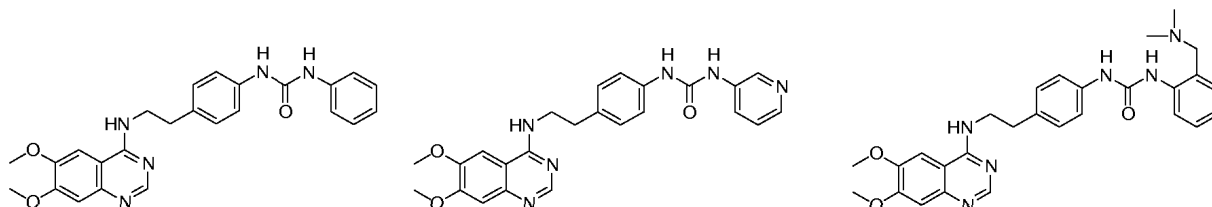
En otro aspecto más, esta invención se refiere a un método para tratar un trastorno mediado por una proteína-cinasa (p.ej., aurora cinasa) tal como el cáncer, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos multicíclicos condensados descritos antes.

10 También está dentro del alcance de esta invención una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos multicíclicos condensados descritos anteriormente para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una proteína-cinasa (p.ej., el cáncer), así como este uso terapéutico y la utilización de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar el trastorno.

15 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en la descripción que sigue. Otras características, objetos, y ventajas de la invención quedarán claras a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

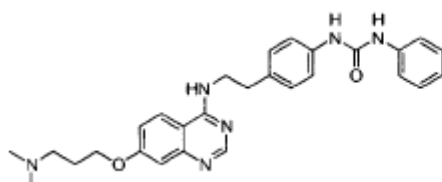
A continuación se muestran compuestos a título de ejemplos de esta invención:



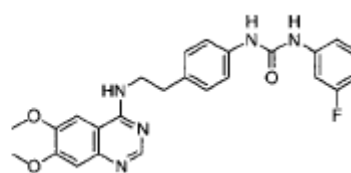
Compuesto 1

Compuesto 2

Compuesto 3

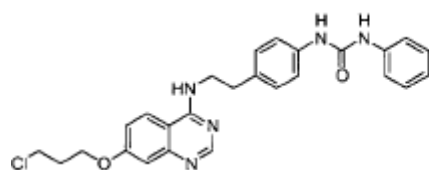


Compuesto 4

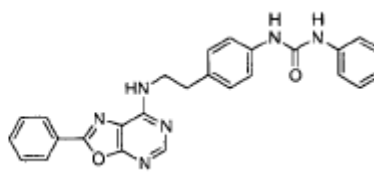


Compuesto 5

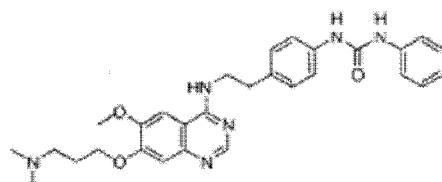
20



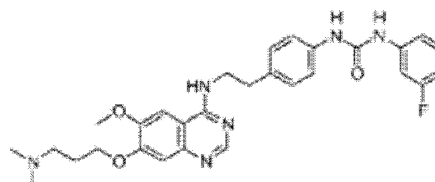
Compuesto 6



Compuesto 7

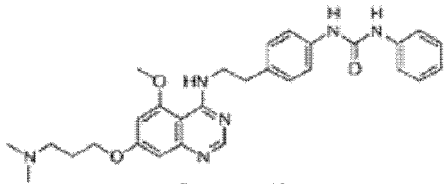


Compuesto 8

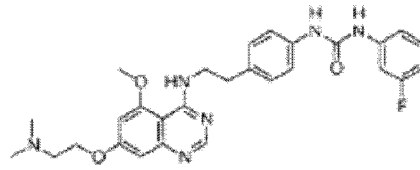


Compuesto 9

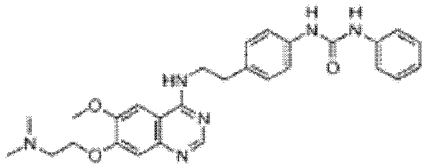
25



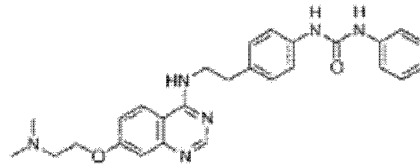
Compuesto 10



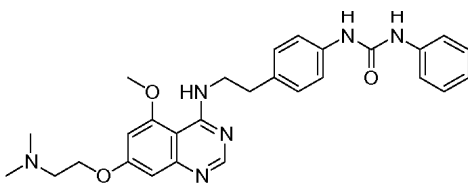
Compuesto 11



Compuesto 12

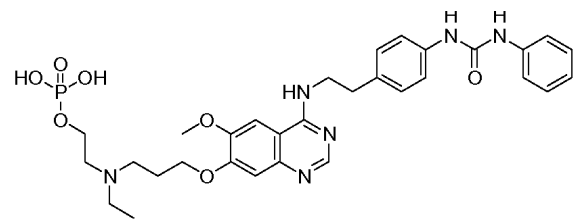


Compuesto 13

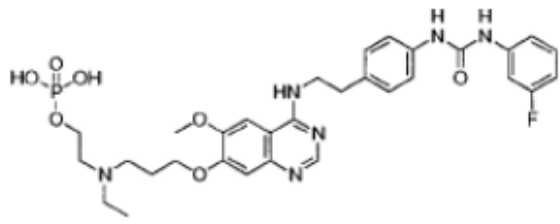


Compound 14

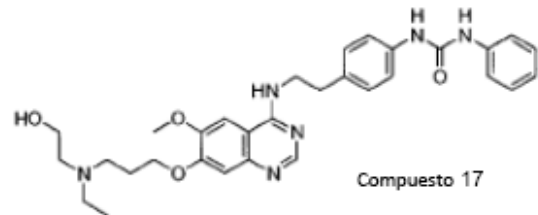
Compuesto 14



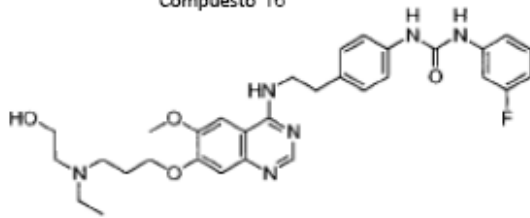
Compuesto 15



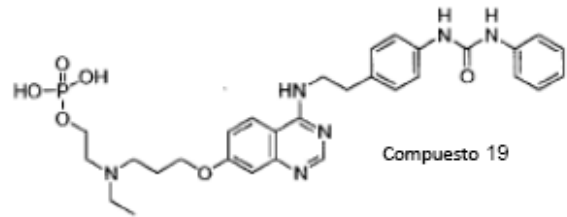
Compuesto 16



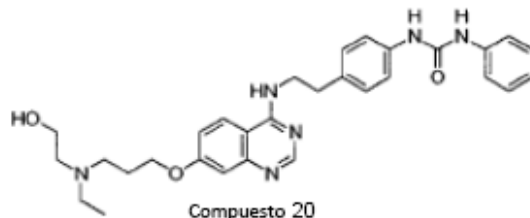
Compuesto 17



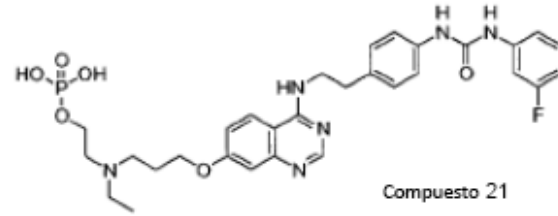
Compuesto 18



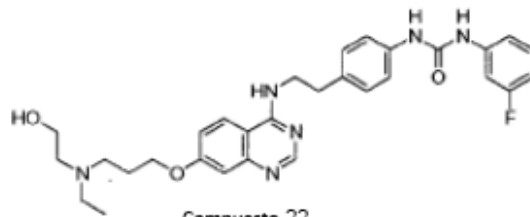
Compuesto 19



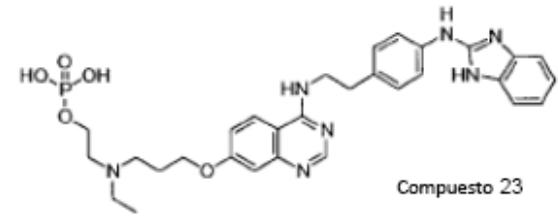
Compuesto 20



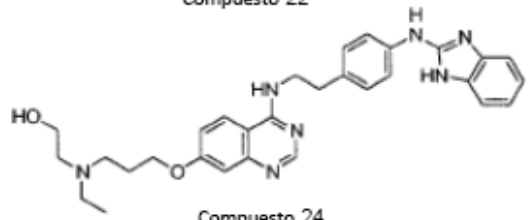
Compuesto 21



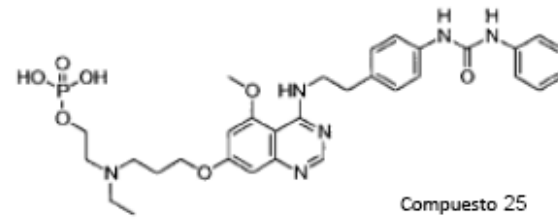
Compuesto 22



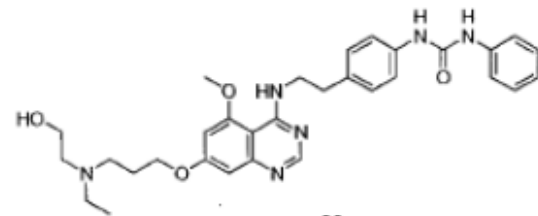
Compuesto 23



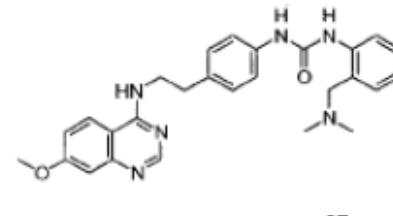
Compuesto 24



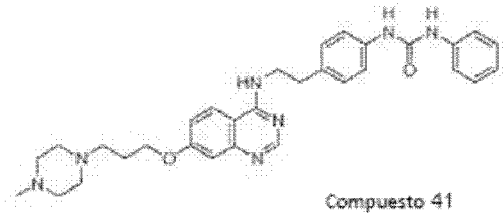
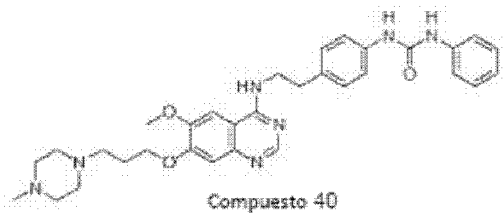
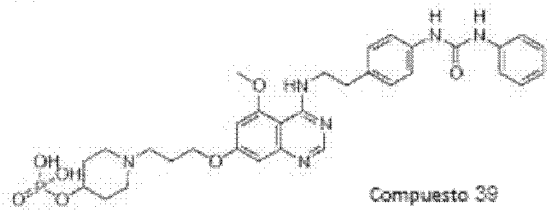
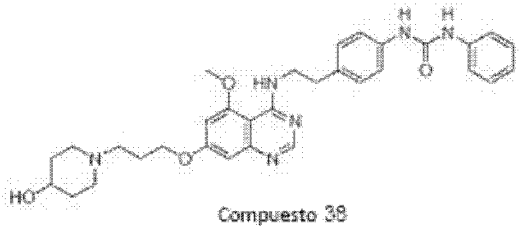
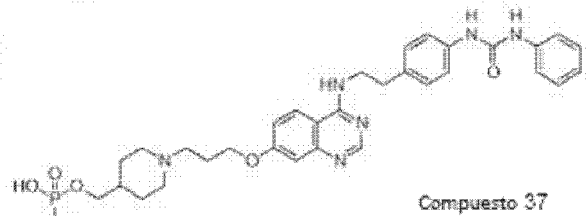
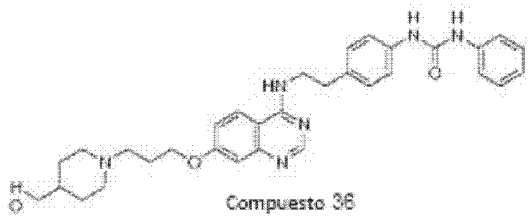
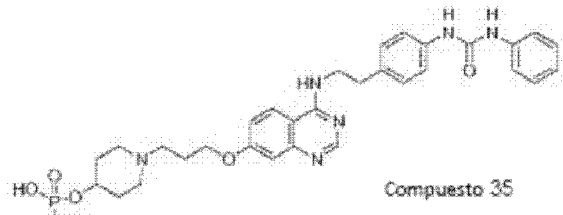
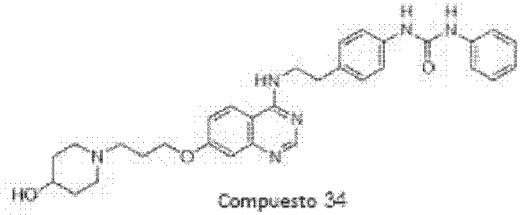
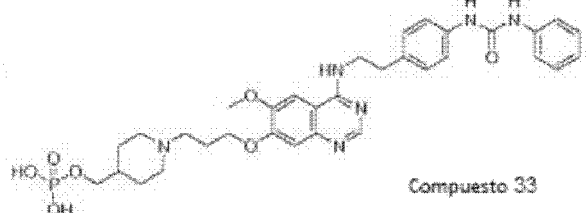
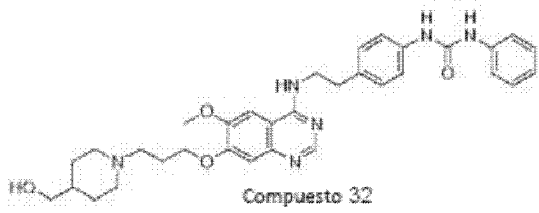
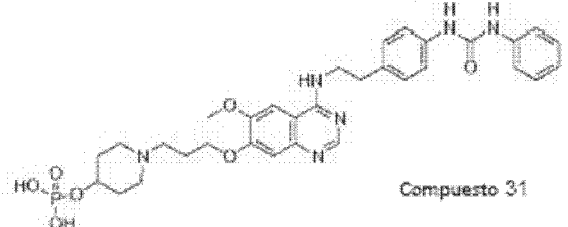
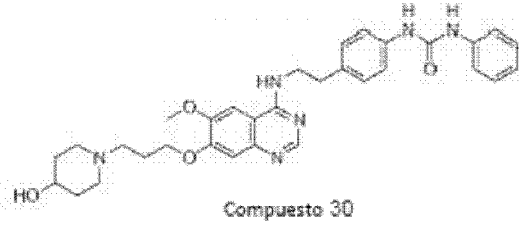
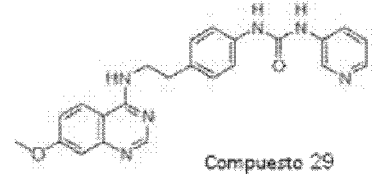
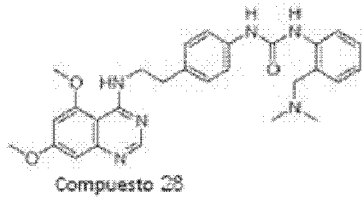
Compuesto 25

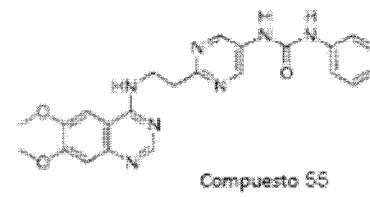
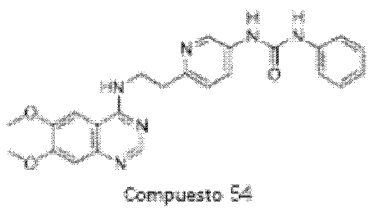
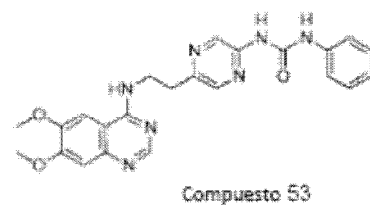
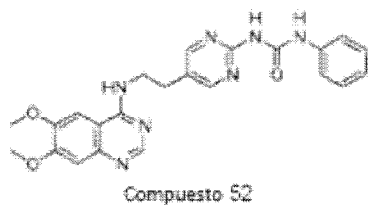
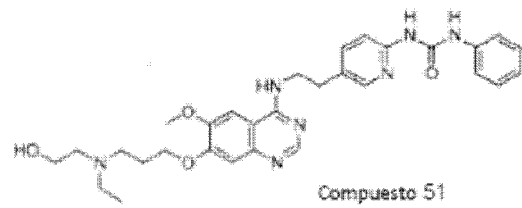
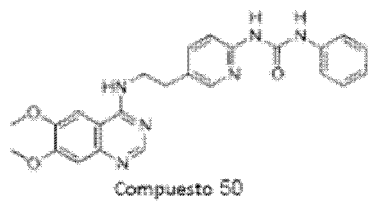
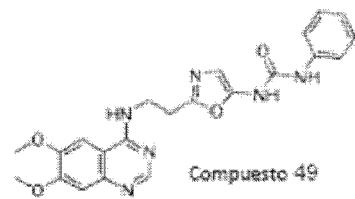
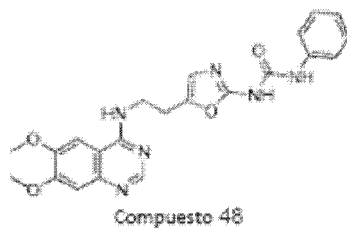
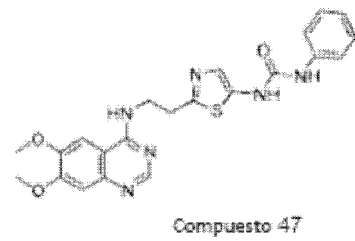
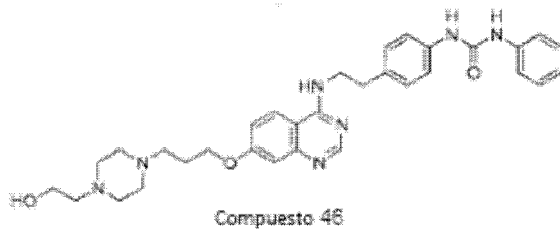
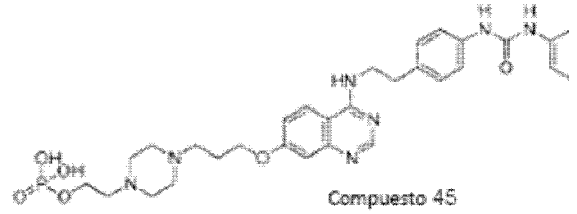
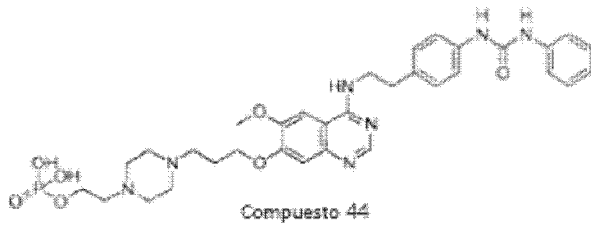
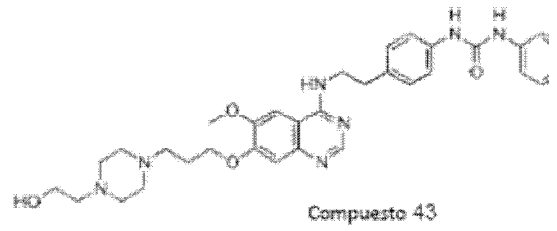
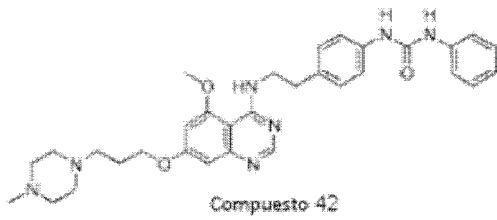


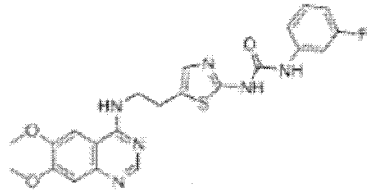
Compuesto 26



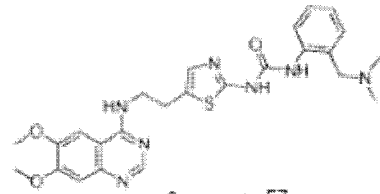
Compuesto 27



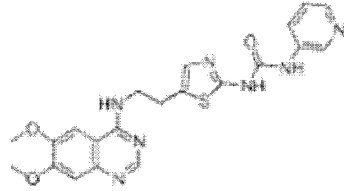




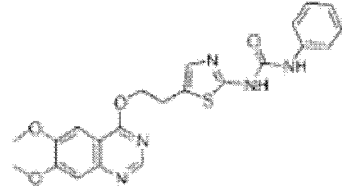
Compuesto 56



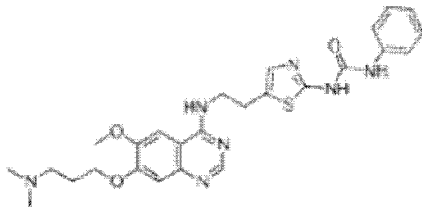
Compuesto 57



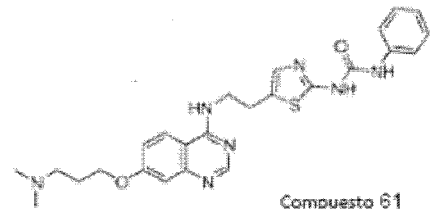
Compuesto 58



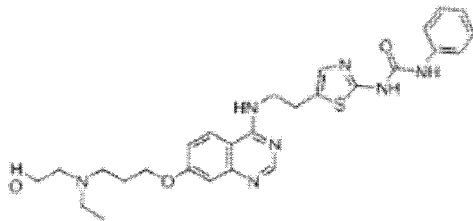
Compuesto 59



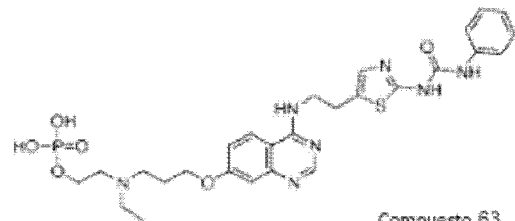
Compuesto 60



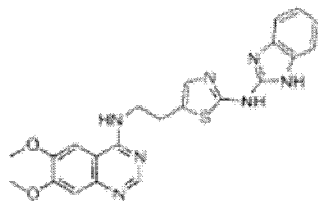
Compuesto 61



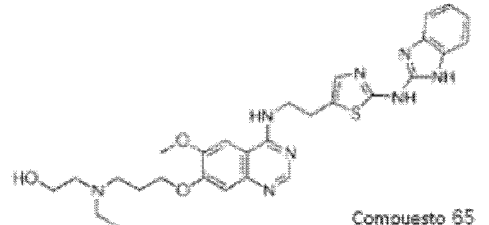
Compuesto 62



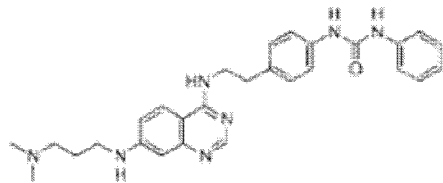
Compuesto 63



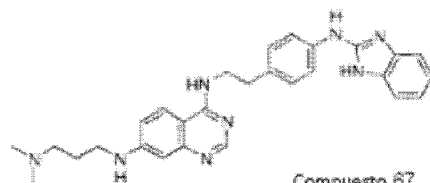
Compuesto 64



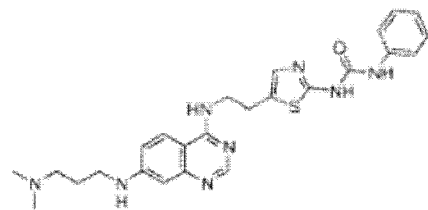
Compuesto 65



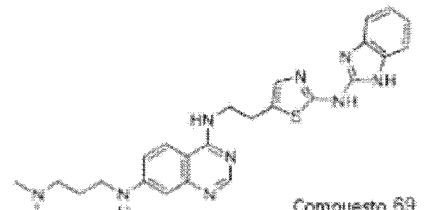
Compuesto 66



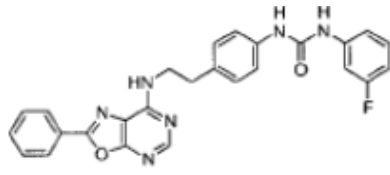
Compuesto 67



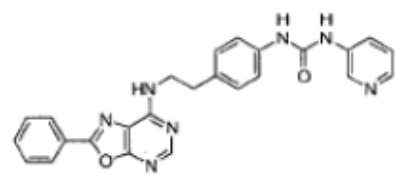
Compuesto 68



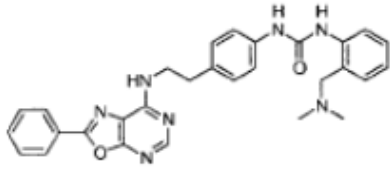
Compuesto 69



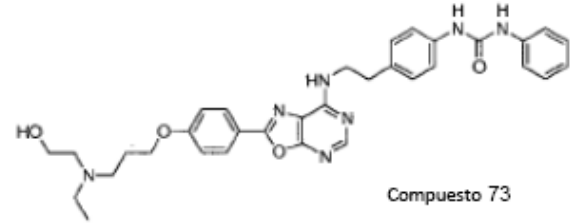
Compuesto 70



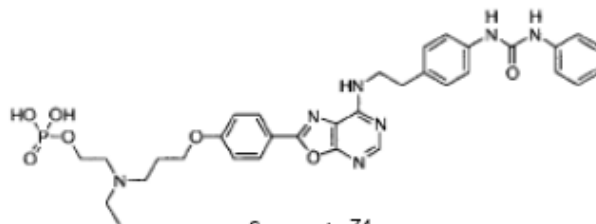
Compuesto 71



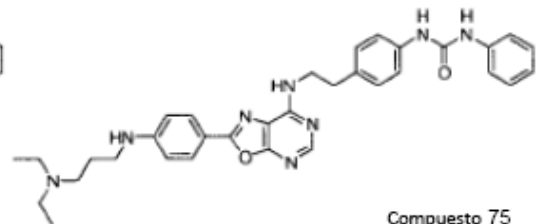
Compuesto 72



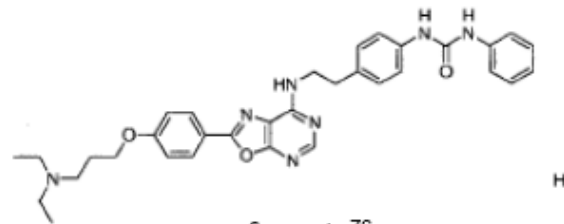
Compuesto 73



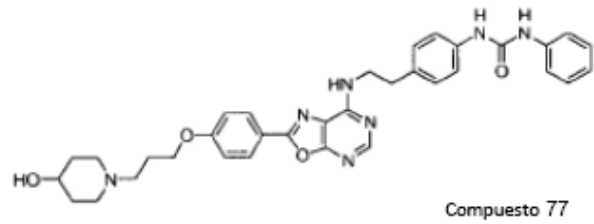
Compuesto 74



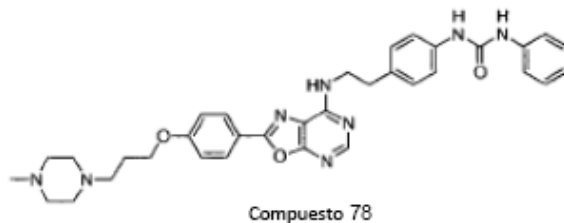
Compuesto 75



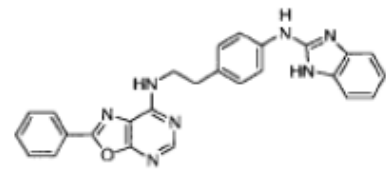
Compuesto 76



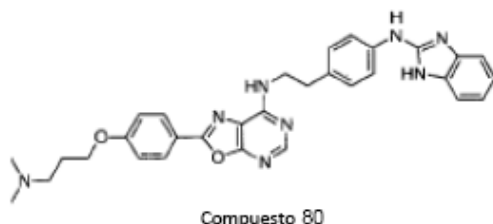
Compuesto 77



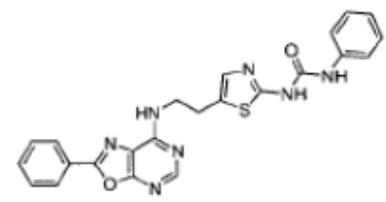
Compuesto 78



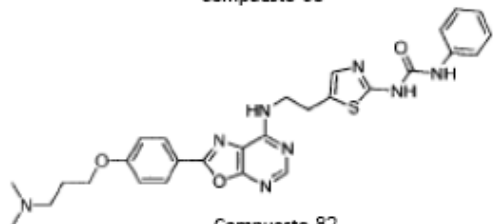
Compuesto 79



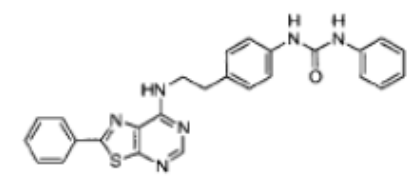
Compuesto 80



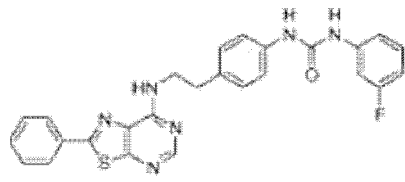
Compuesto 81



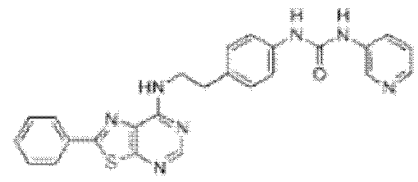
Compuesto 82



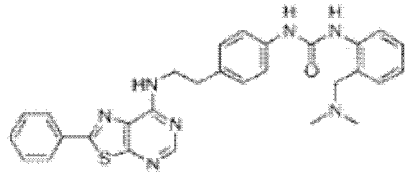
Compuesto 83



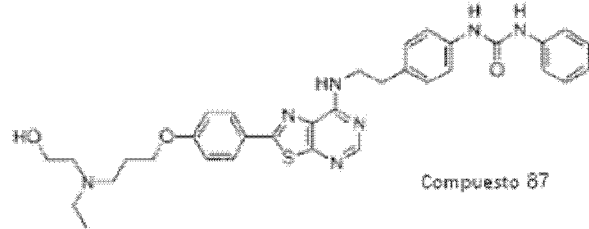
Compuesto 84



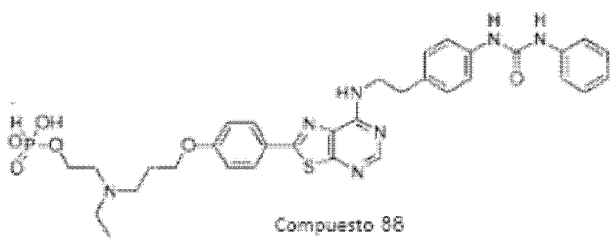
Compuesto 85



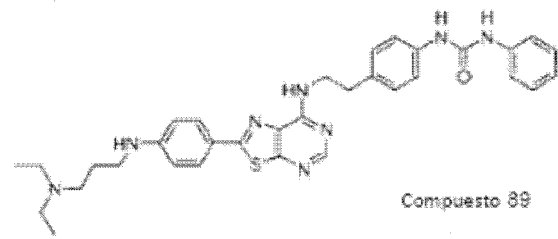
Compuesto 86



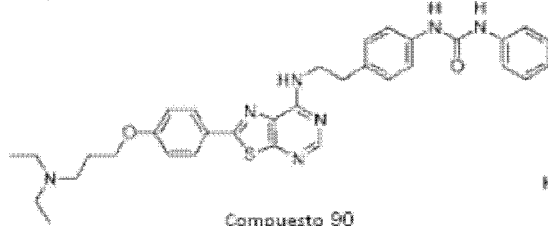
Compuesto 87



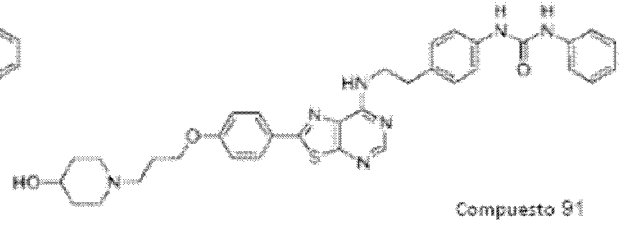
Compuesto 88



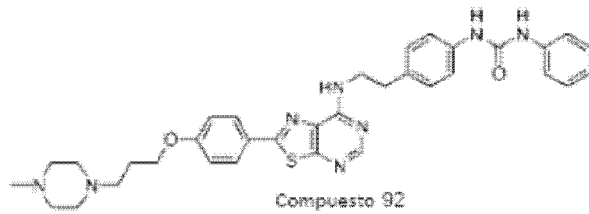
Compuesto 89



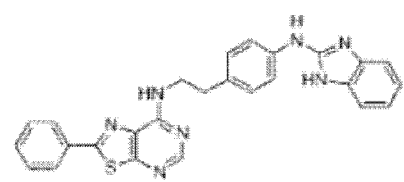
Compuesto 90



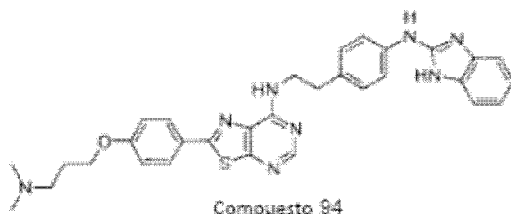
Compuesto 91



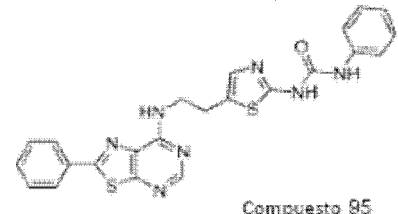
Compuesto 92



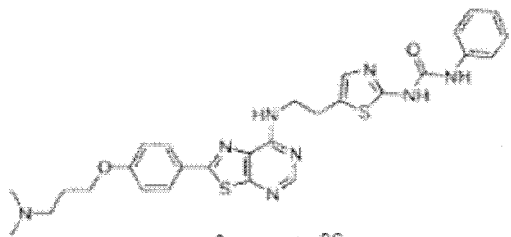
Compuesto 93



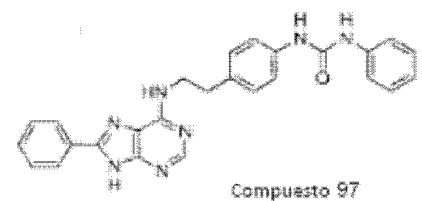
Compuesto 94



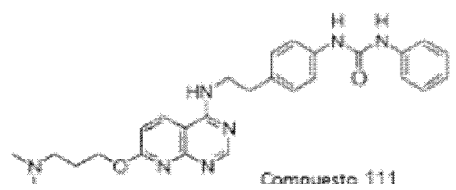
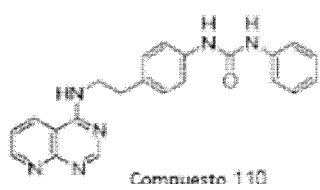
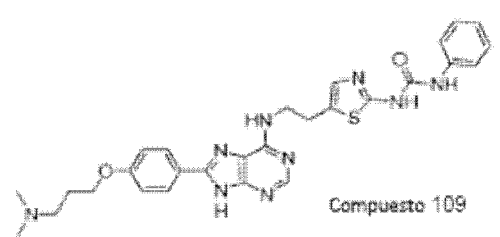
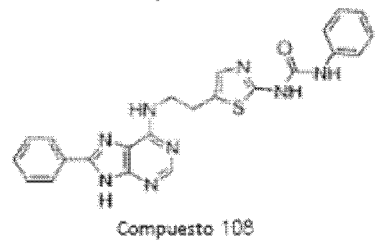
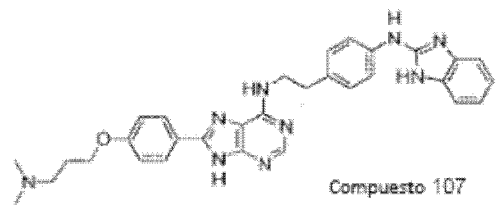
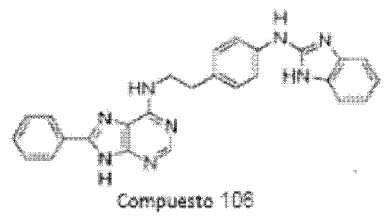
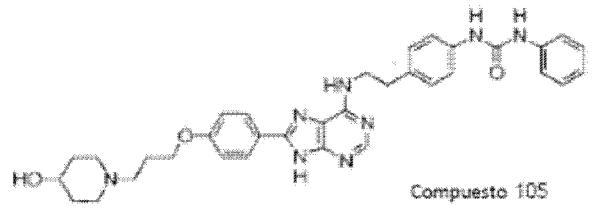
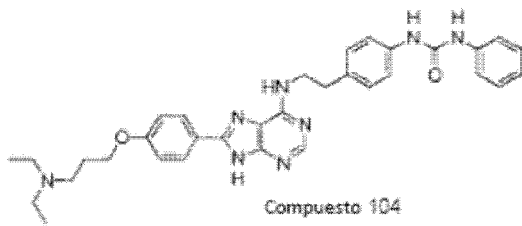
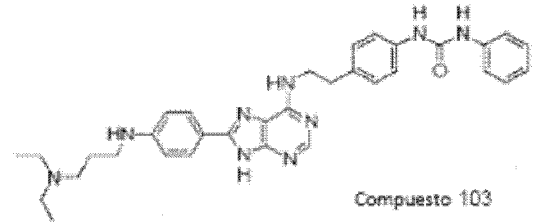
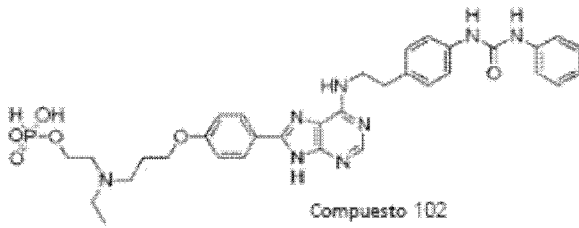
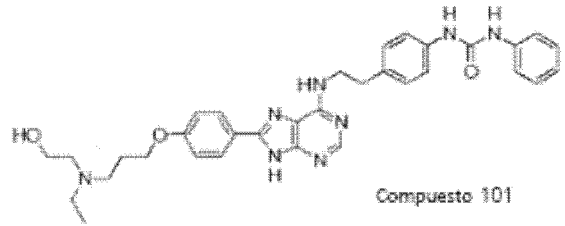
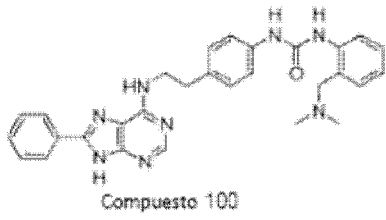
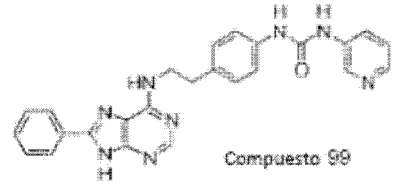
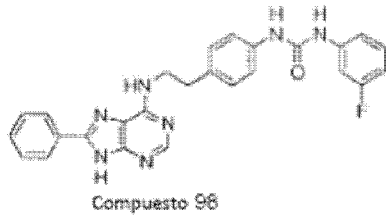
Compuesto 95

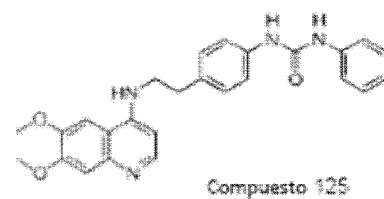
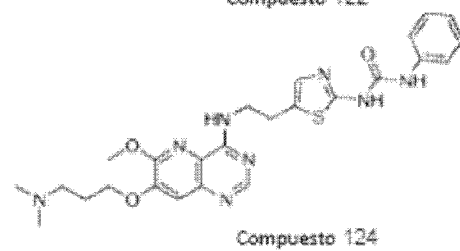
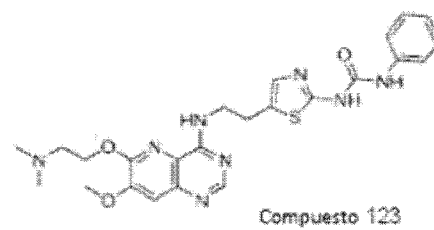
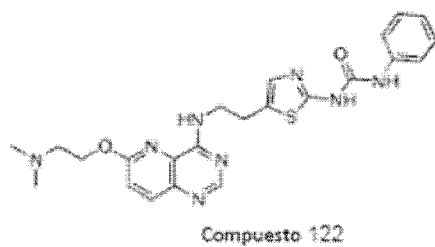
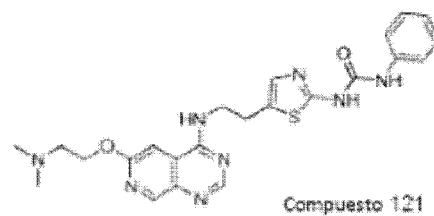
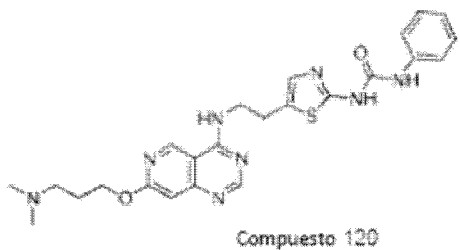
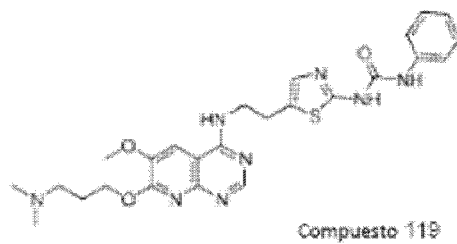
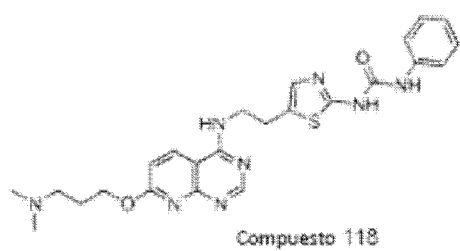
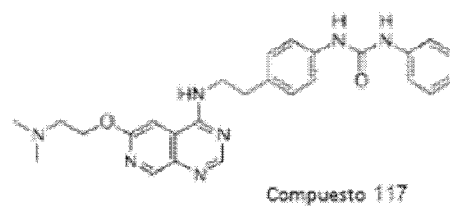
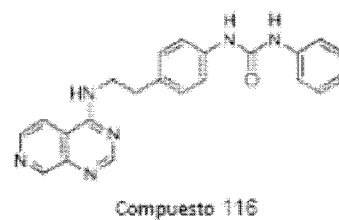
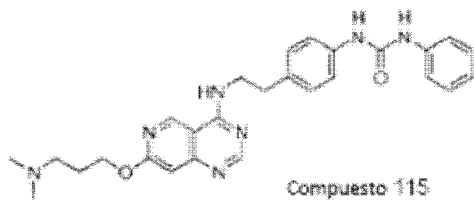
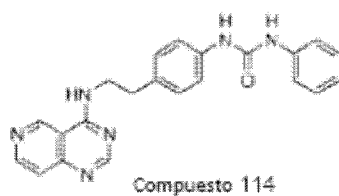
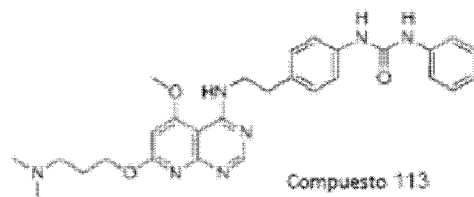
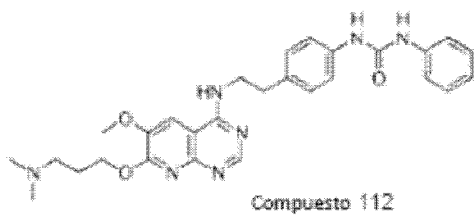


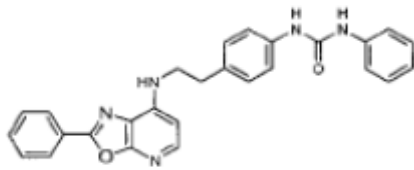
Compuesto 96



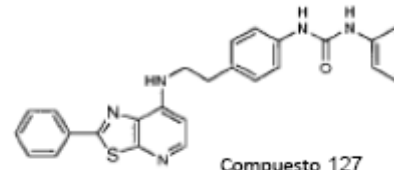
Compuesto 97



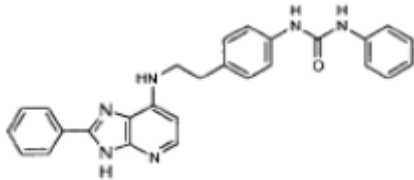




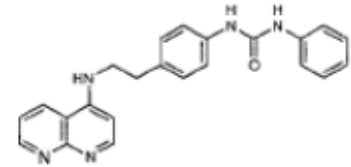
Compuesto 126



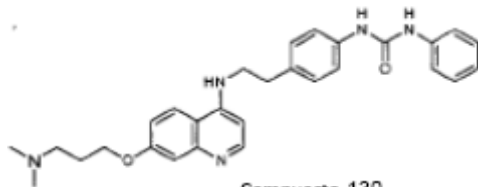
Compuesto 127



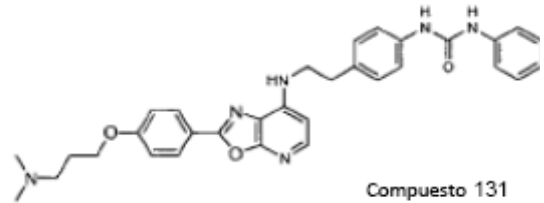
Compuesto 128



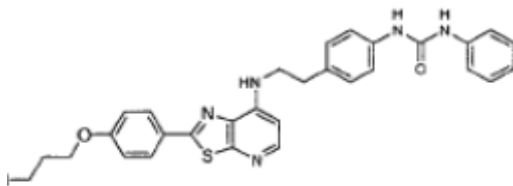
Compuesto 129



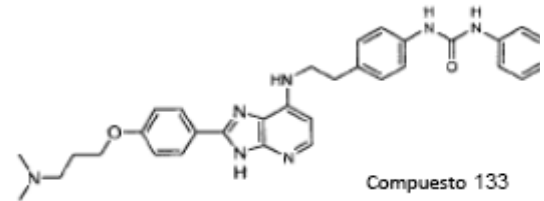
Compuesto 130



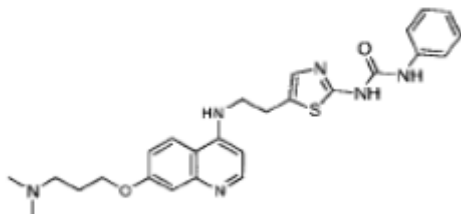
Compuesto 131



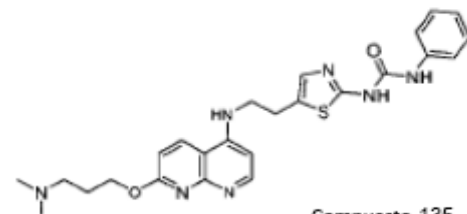
Compuesto 132



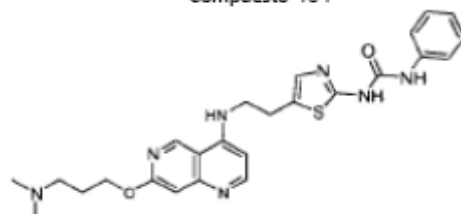
Compuesto 133



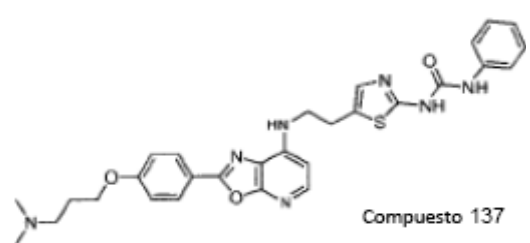
Compuesto 134



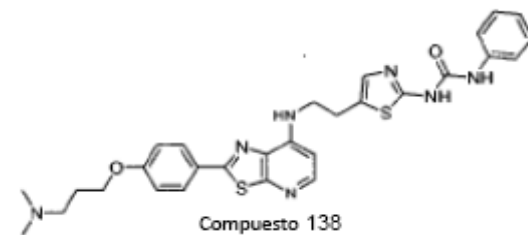
Compuesto 135



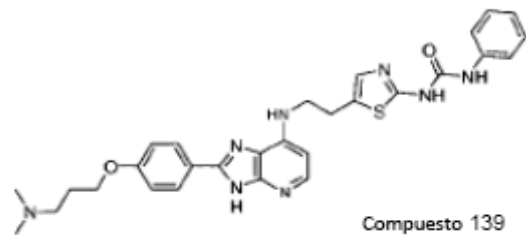
Compuesto 136



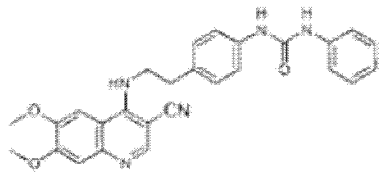
Compuesto 137



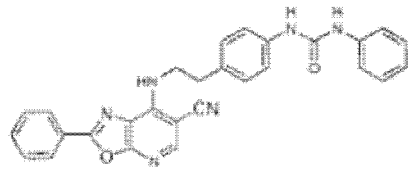
Compuesto 138



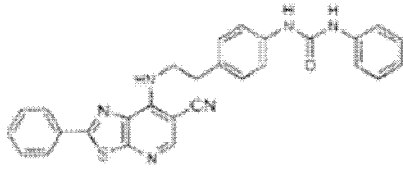
Compuesto 139



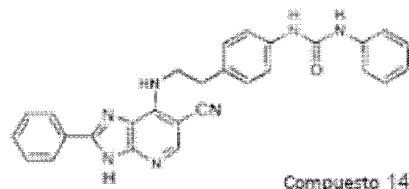
Compuesto 140



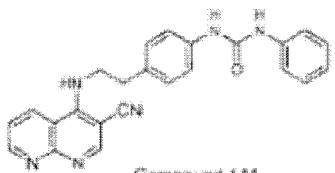
Compuesto 141



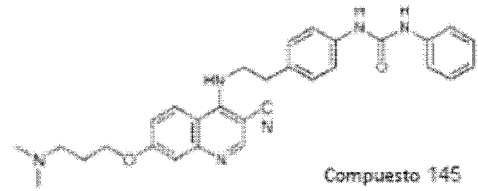
Compuesto 142



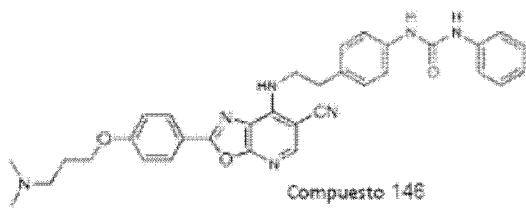
Compuesto 143



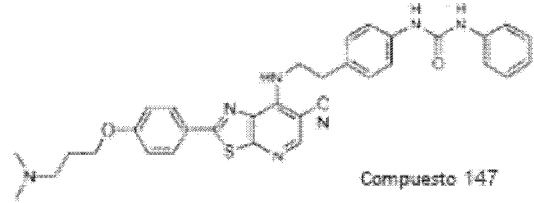
Compound 144



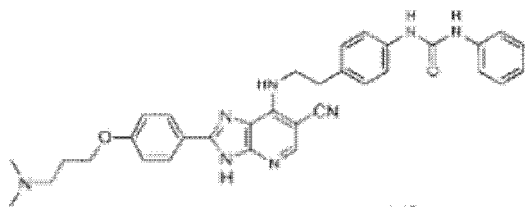
Compuesto 145



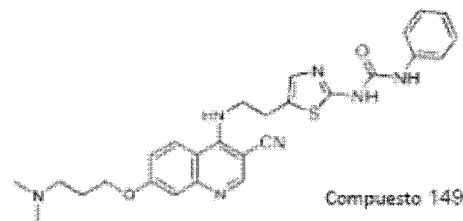
Compuesto 146



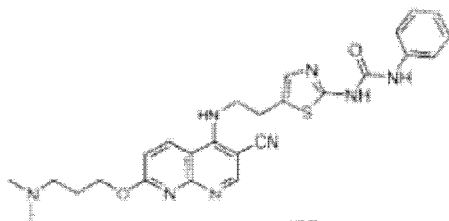
Compuesto 147



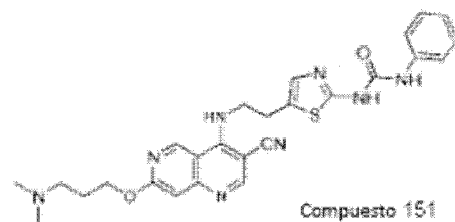
Compuesto 148



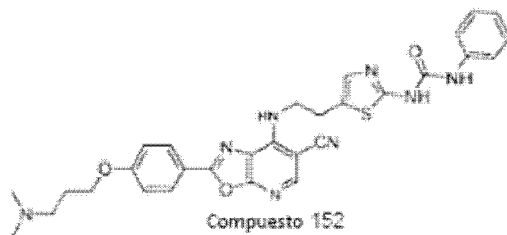
Compuesto 149



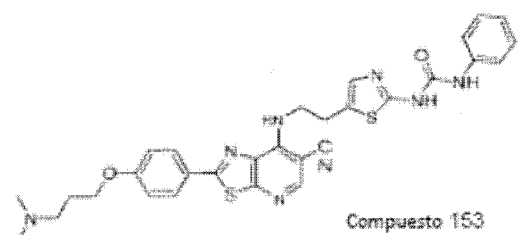
Compuesto 150



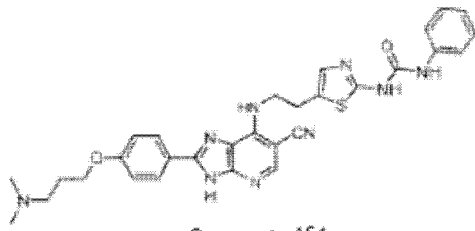
Compuesto 151



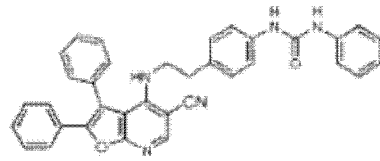
Compuesto 152



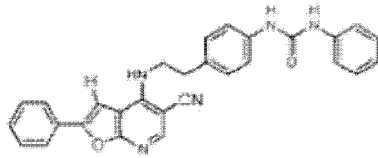
Compuesto 153



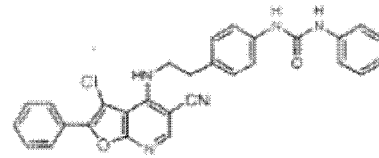
Compuesto 154



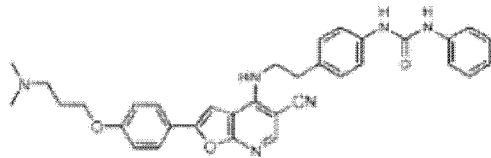
Compuesto 155



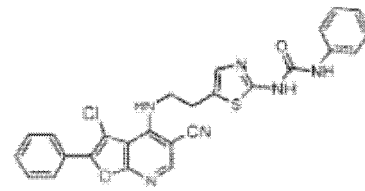
Compuesto 156



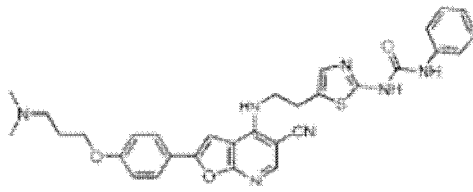
Compuesto 157



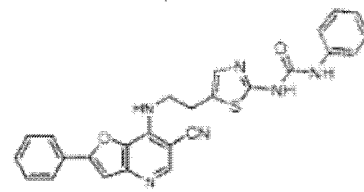
Compuesto 158



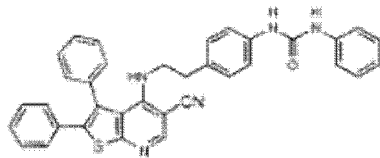
Compuesto 159



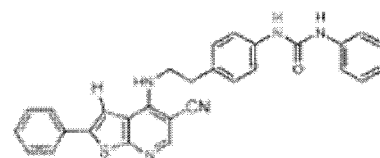
Compuesto 160



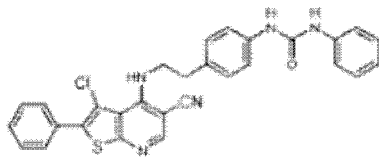
Compuesto 161



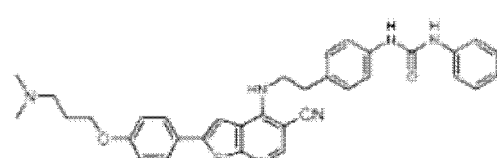
Compuesto 162



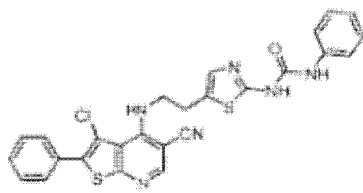
Compuesto 163



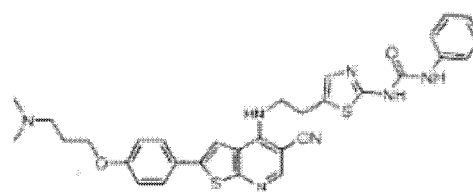
Compuesto 164



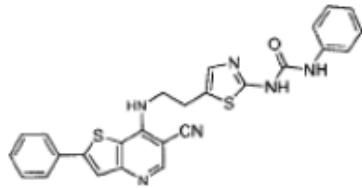
Compuesto 165



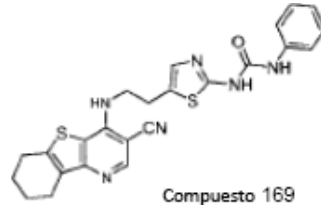
Compuesto 166



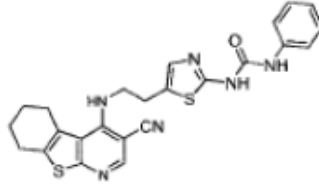
Compuesto 167



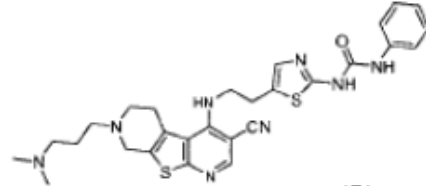
Compuesto 168



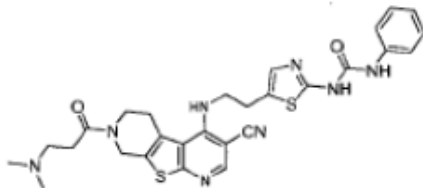
Compuesto 169



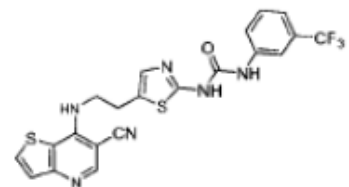
Compuesto 170



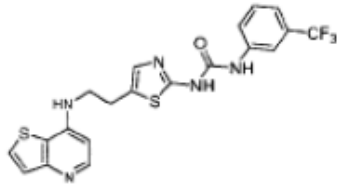
Compuesto 171



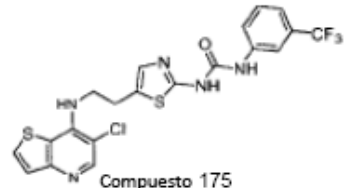
Compuesto 172



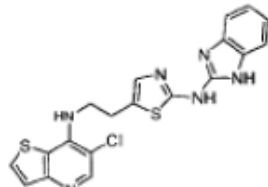
Compuesto 173



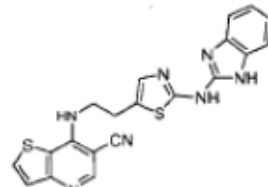
Compuesto 174



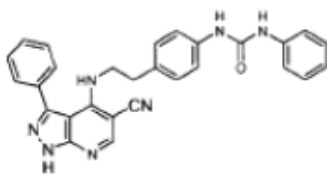
Compuesto 175



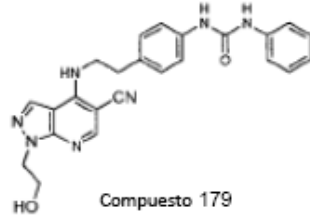
Compuesto 176



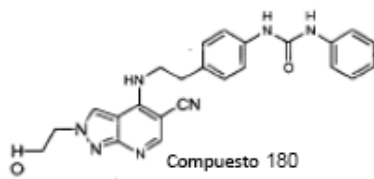
Compuesto 177



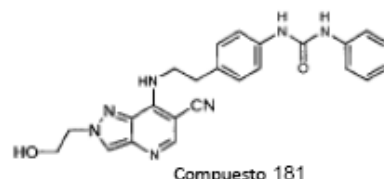
Compuesto 178



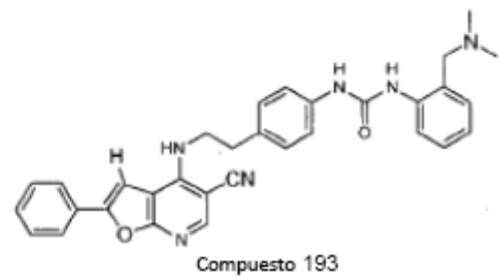
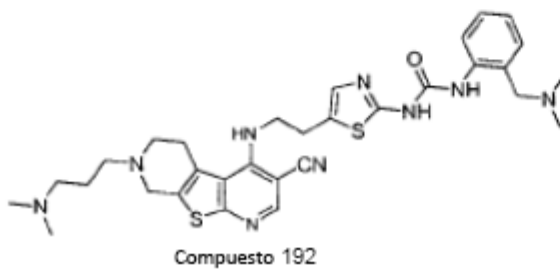
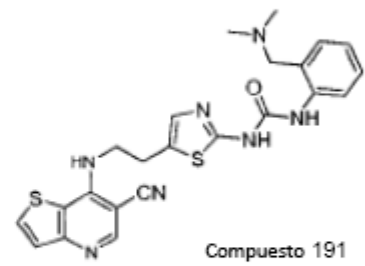
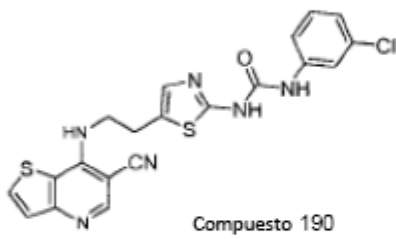
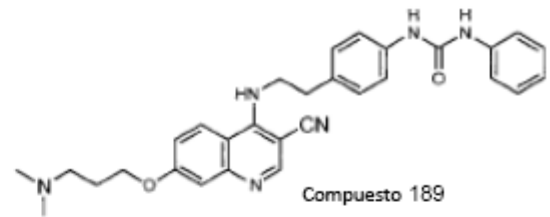
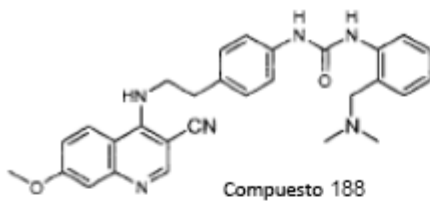
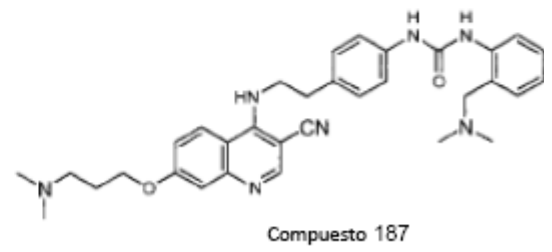
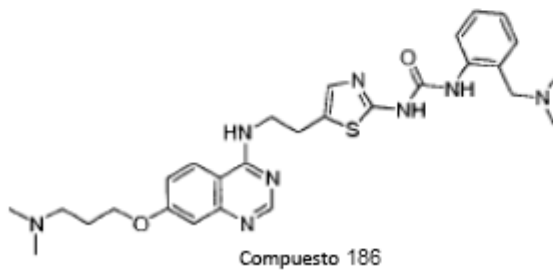
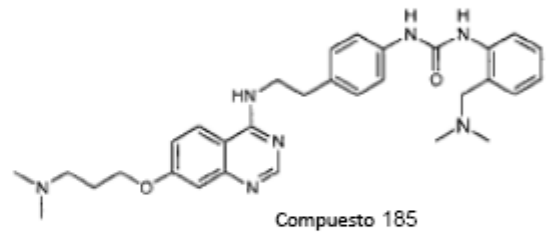
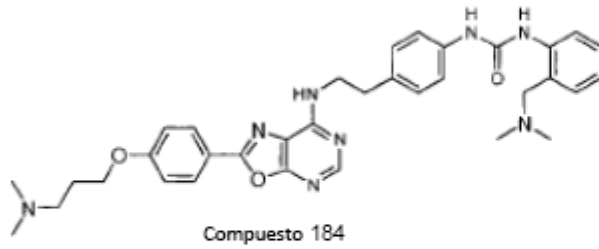
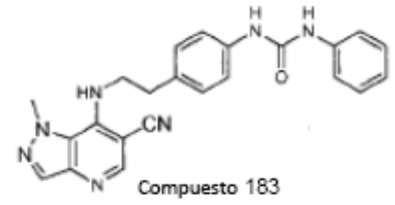
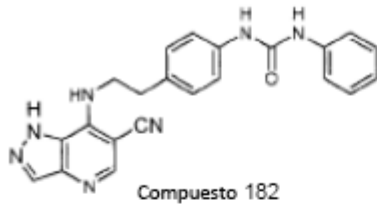
Compuesto 179

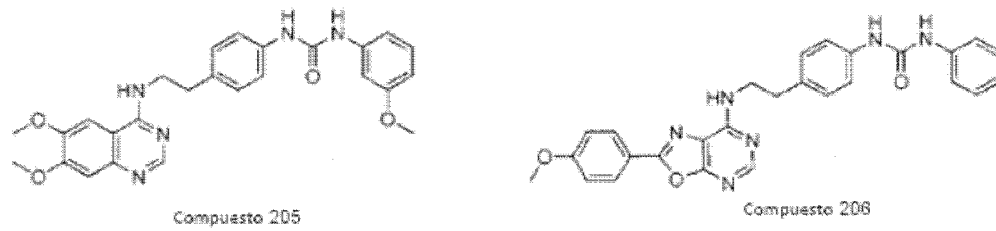
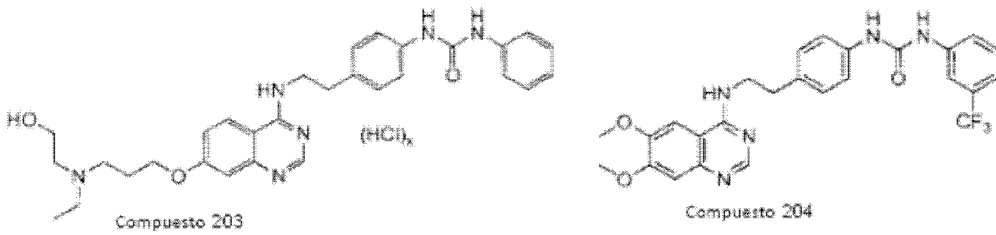
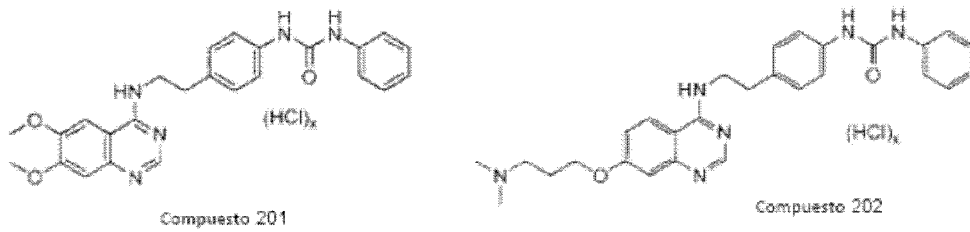
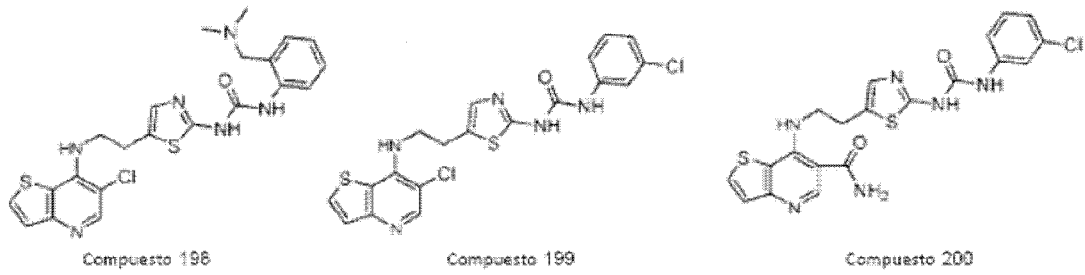
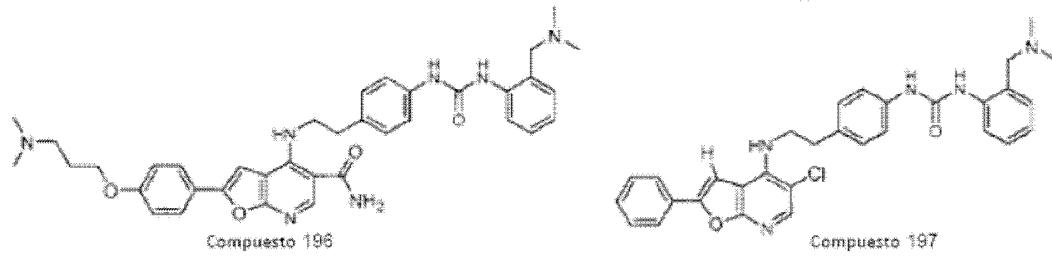
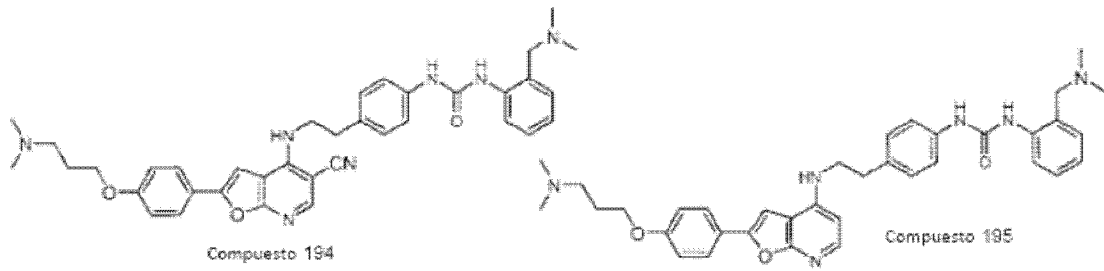


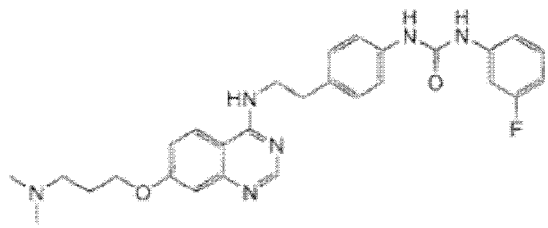
Compuesto 180



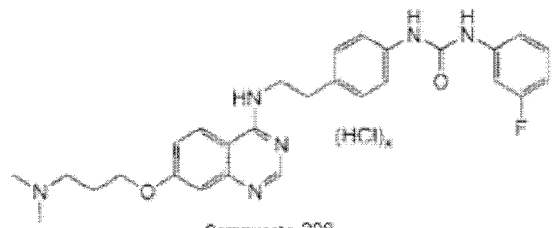
Compuesto 181



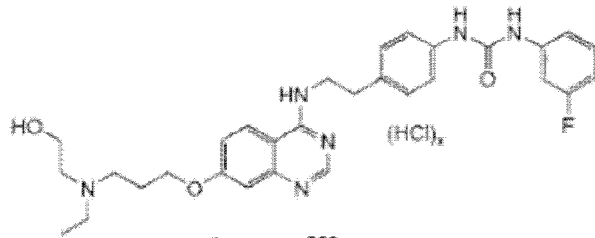




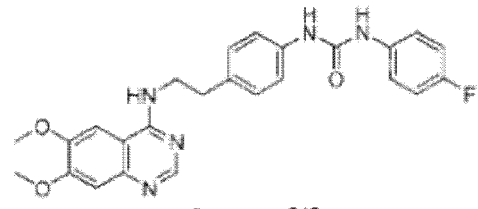
Compuesto 207



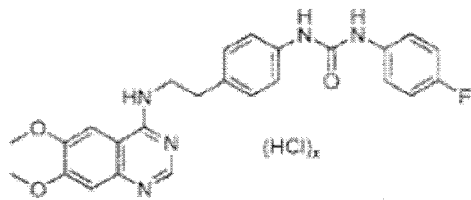
Compuesto 208



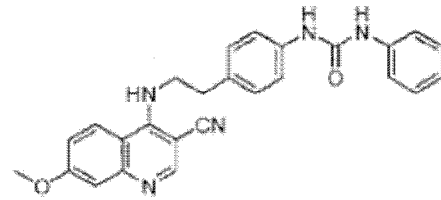
Compuesto 209



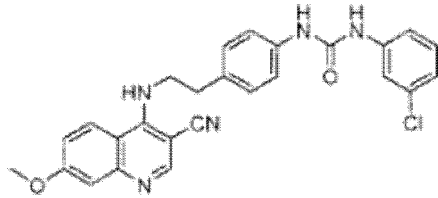
Compuesto 210



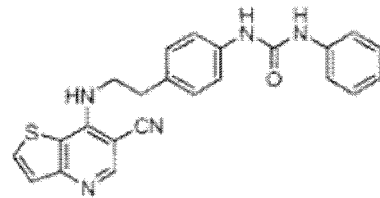
Compuesto 211



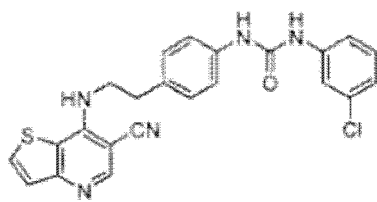
Compuesto 212



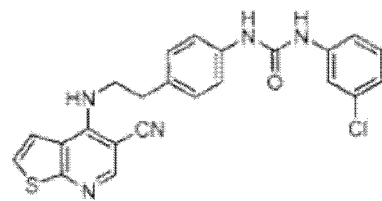
Compuesto 213



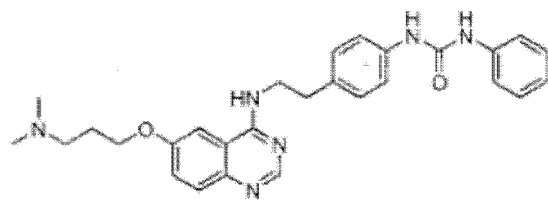
Compuesto 214



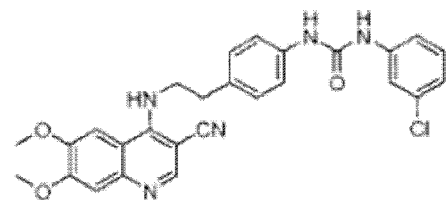
Compuesto 215



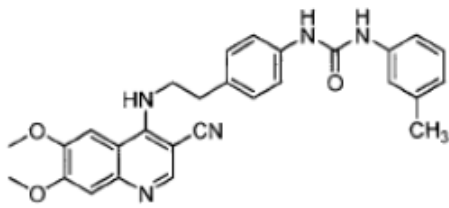
Compuesto 216



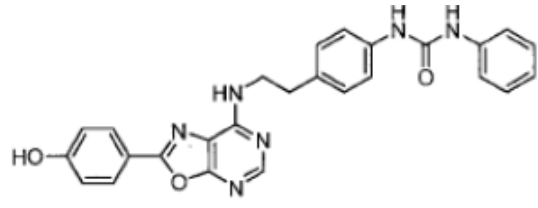
Compuesto 217



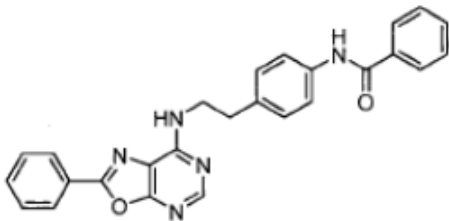
Compuesto 218



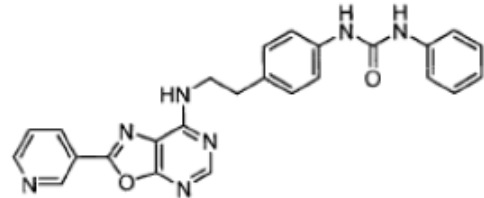
Compuesto 219



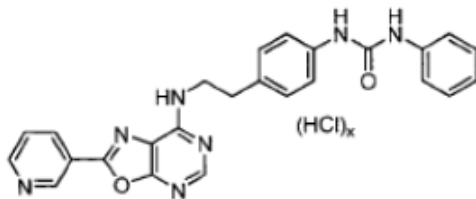
Compuesto 220



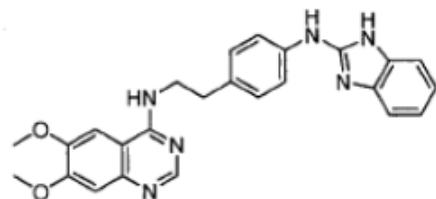
Compuesto 221



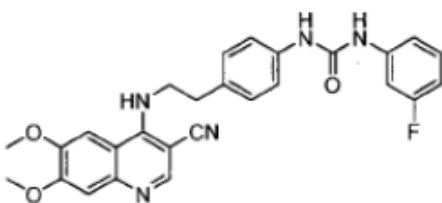
Compuesto 222



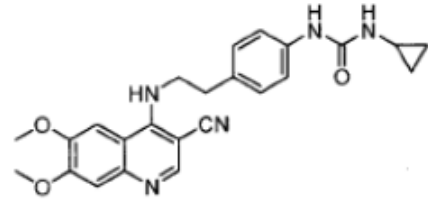
Compuesto 223



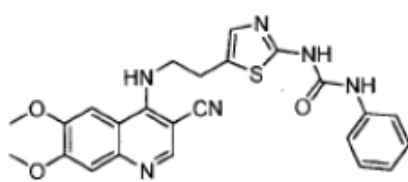
Compuesto 224



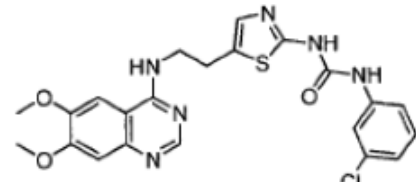
Compuesto 225



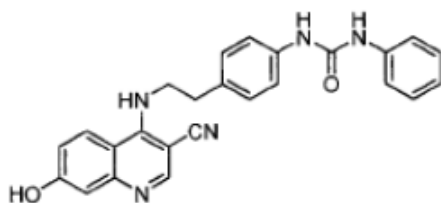
Compuesto 226



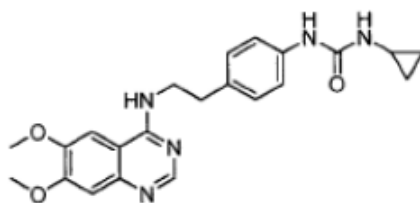
Compuesto 227



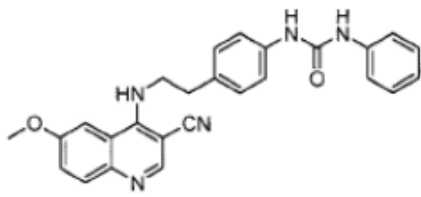
Compuesto 228



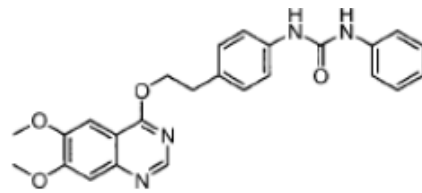
Compuesto 229



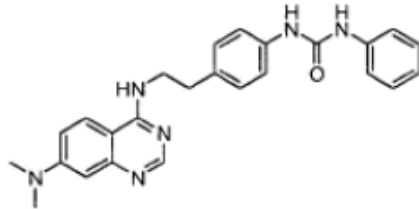
Compuesto 230



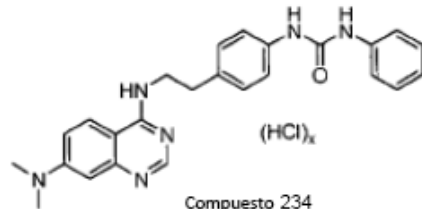
Compuesto 231



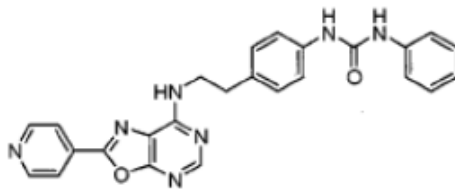
Compuesto 232



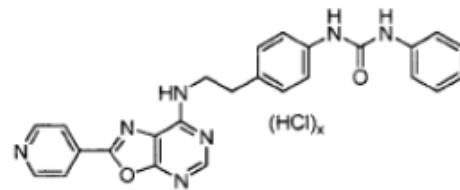
Compuesto 233



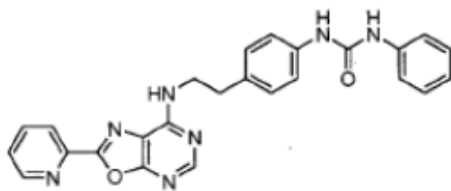
Compuesto 234



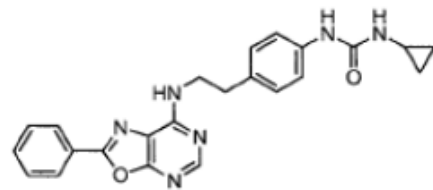
Compuesto 235



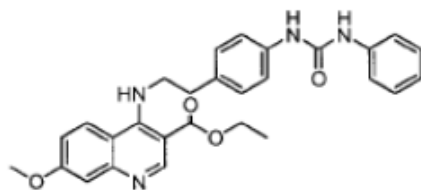
Compuesto 236



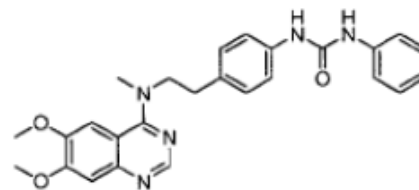
Compuesto 237



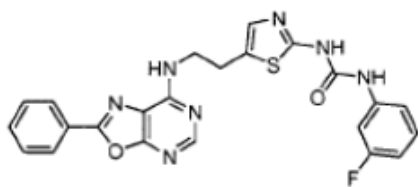
Compuesto 238



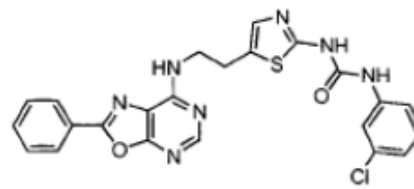
Compuesto 239



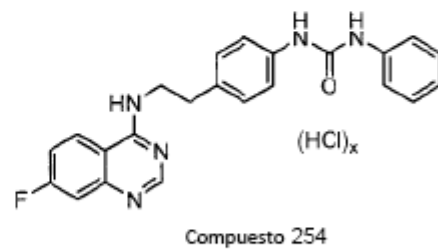
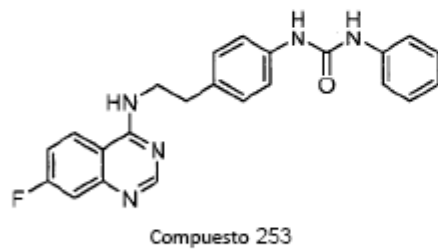
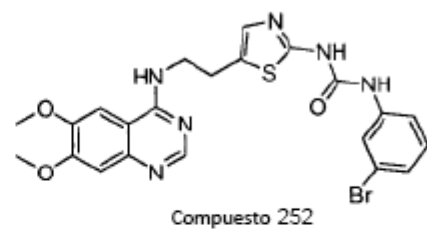
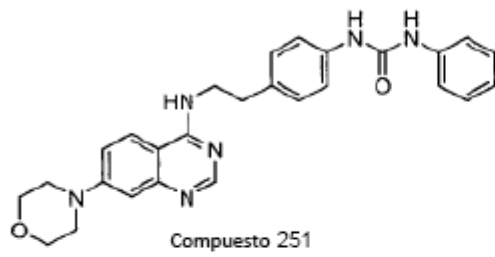
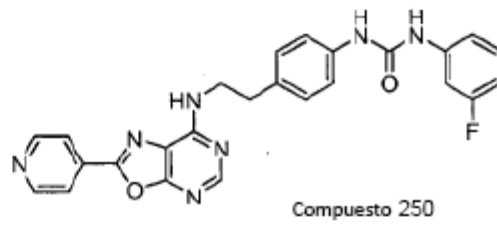
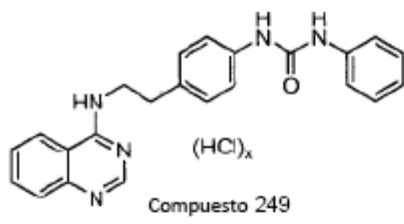
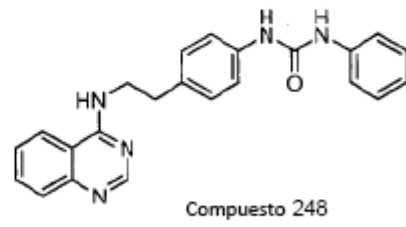
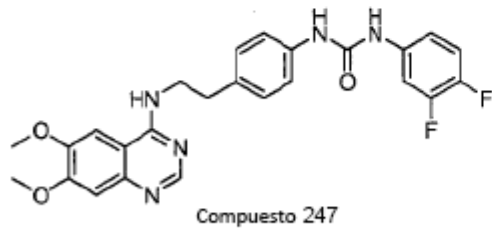
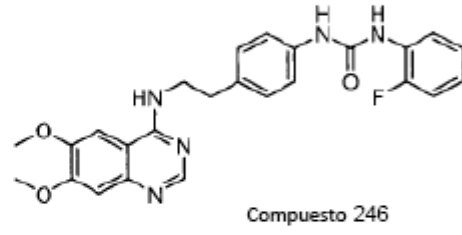
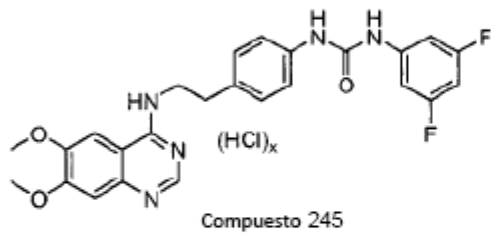
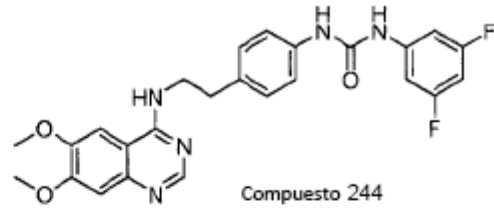
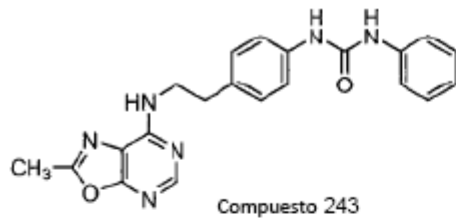
Compuesto 240

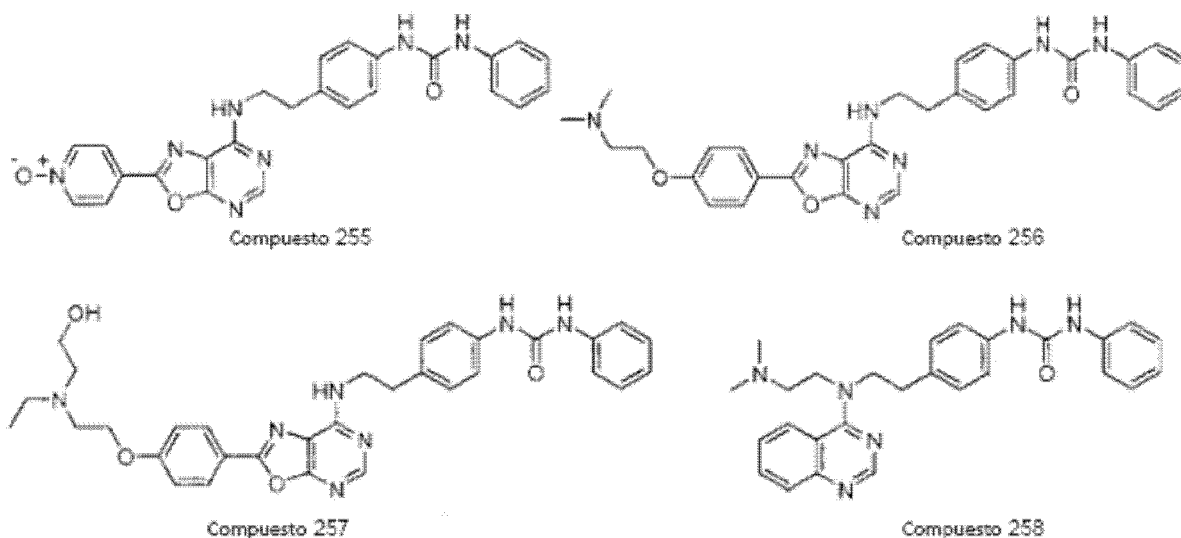


Compuesto 241



Compuesto 242





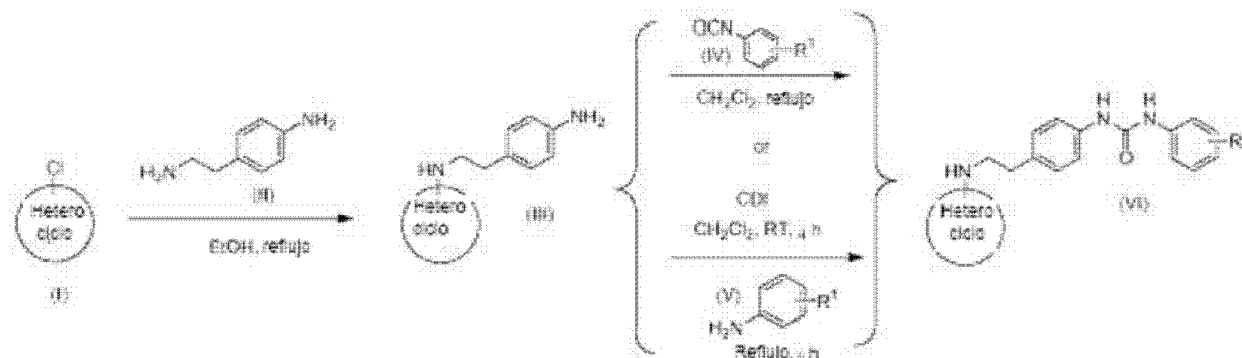
Como se ha mostrado anteriormente, ciertos compuestos multicíclicos condensados de esta invención son sales de ácido clorhídrico, p.ej., el Compuesto 201, en el cual y en las sales de HCl similares, x varía de 0,1 a 3,0.

- 5 Los compuestos multicíclicos condensados de esta invención se pueden preparar por transformaciones químicas convencionales (incluyendo metodologías de grupo protector), p.ej., las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de las mismas. Los esquemas 1 y 2 que siguen presentan las transformaciones para sintetizar los compuestos de esta invención.
- 10

La ruta mostrada en el Esquema 1 da un ejemplo de la síntesis de ciertos compuestos multicíclicos condensados (VI) de la presente invención. Una mezcla de heterociclo cloro-sustituido (I) y amina (II) en etanol se mantiene a reflujo durante 16 h para dar el compuesto (III). La reacción de (III) con isocianato apropiadamente sustituido (IV) da el compuesto deseado (VI). Alternativamente, la reacción de amina (III) en primer lugar con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en diclorometano, seguida por la reacción con la amina o anilina apropiada forma el compuesto deseado (VI). Los compuestos puros se pueden obtener después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

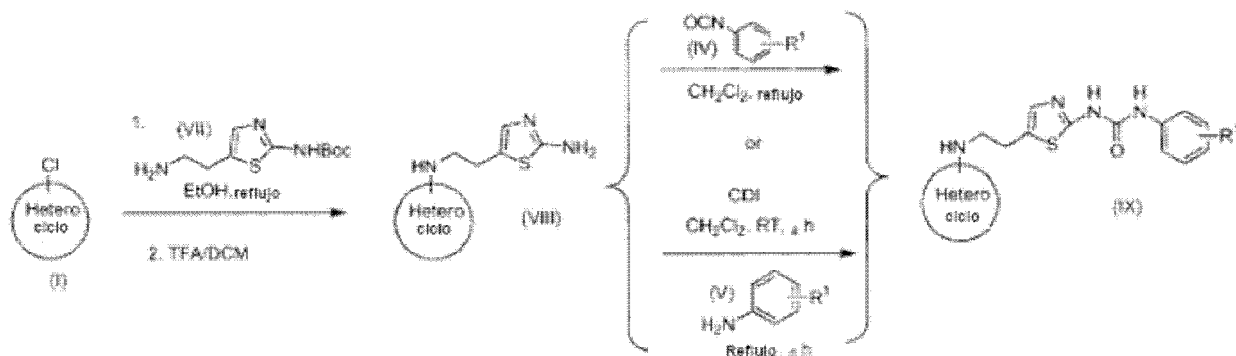
15

Esquema 1



- 20 El esquema 2 que sigue da un ejemplo de una ruta sintética de otros compuestos multicíclicos condensados (IX) de la presente invención. Los compuestos (IX) se pueden preparar utilizando la amina (VII) apropiada y siguiendo una secuencia similar de reacciones como se ha expuesto antes. Se puede preparar la amina (VII) por el método descrito, p.ej., en Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35, 3239- 3246.

Esquema 2



Los compuestos multicíclicos condensados de esta invención se pueden sintetizar también de maneras similares a las indicadas en los Esquemas 1 y 2 con las necesarias modificaciones como saben los expertos en la técnica.

- 5 Un compuesto multicíclico condensado sintetizado de este modo se puede purificar además por cromatografía en columna rápida, cromatografía de líquidos de alta resolución, cristalización, o cualquier otro método adecuado.

También dentro del alcance de esta invención están (1) una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos multicíclicos condensados de esta invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y (2) un método para tratar un trastorno mediado por una proteína-cinasa (p.ej., aurora cinasa) tal como el cáncer, administrando a un sujeto que necesite este tratamiento una cantidad eficaz de dicho compuesto multicíclico condensado.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" se refiere a administrar un compuesto multicíclico condensado a un sujeto que tiene un trastorno mediado por una proteína-cinasa tal como el cáncer, o que tiene síntomas o predisposición hacia el mismo, con el fin de prevenir, curar, restablecer, aliviar, calmar, alterar, remediar, mejorar, superar, o afectar el trastorno, los síntomas o la predisposición hacia el trastorno. El término "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del agente activo que se requiere para conferir el efecto terapéutico que se pretende en el sujeto. Las cantidades eficaces pueden variar, como saben los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, del uso de excipientes, y de la posibilidad de co-utilización con otros agentes.

La desregulación de muchas de las proteína-cinasas está implicada en muchas enfermedades. Por lo tanto el tomar como objetivo la inhibición de las proteína-cinasas se ha convertido en una estrategia terapéutica atractiva para tratar diversos trastornos mediados por proteína-cinasas. Las proteína-cinasas que pueden ser inhibidas por los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a AURORA, BCR-ABL, VEGFR, PDGFR, EGFR, FLT3, JAK2, C-ABL, PDK1, CDK, CHK1, LCK, FGFR, C-K1T, C-MET, EPH, SRC, MEK1, cRAF, AKT, PI3K, MTOR, PLK, RET, TIE2, AXL, IKK, PIM, ROCK cinasa, AKT1 (PKB alfa), ALK, AMPK A1/B1/G1, CDC42 BPA (MRCKA), CDK2/ciclina A, CHEK1, ERBB2 (HER2), FRAP1 (mTOR), IGF1R, IKKBE (IKK epsilon), MAP2K1 (MEK1), CHEK2, MST1R(ROK), NTRK1(TRKA), y RPS6KB1 (p70S6K). Otras proteína-cinasas dianas están descritas, p.ej., en Manning *et al.*, Science 2002, 298, 1912 y Noble *et al.*, Science 2004, 303, 1800. Las enfermedades que se asocian con las proteína-cinasas y que pueden ser tratadas por los métodos de la invención incluyen pero no se limitan a trastornos de cáncer, diabetes, inflamación, alergia/asma, enfermedades inmunitarias, enfermedades del sistema nervioso central, y angiogénesis.

El cáncer que puede ser tratado por los métodos de la invención incluye tanto los tumores sólidos como los hematológicos de diversos órganos. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen el cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata dependiente de andrógenos y cáncer de próstata independiente de andrógenos; cáncer renal, incluyendo, p.ej., carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluyendo, p.ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, incluyendo, p.ej., cáncer peritoneal progresivo epitelial o primario; cáncer de cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, p.ej., carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluyendo, p.ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme en adultos, y astrocitoma anaplásico en adultos; cáncer de huesos; y sarcoma de tejido blando. Los ejemplos de tumores malignos hematológicos incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), incluyendo leucemia mielógena crónica acelerada y leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfoblástica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de células B;

linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), incluyendo anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos. Otros tipos de cáncer, en los que la actividad de aurora cinasa está regulada por incremento o está desregulada se describen en los documentos WO 2006/003440 A1, WO 2004/058781, Publicación de patente de Estados Unidos 2007/0149561, EP 1771450, y Cancer treatment reviews 34, 175-182 (2008).

Los compuestos de esta invención se pueden administrar conjuntamente con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia. Los ejemplos no limitantes de agentes citotóxicos adecuados para uso en combinación con los inhibidores de proteína-cinasa de la invención incluyen: antimetabolitos, incluyendo, p.ej., capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/ leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, y metotrexato; inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo, p.ej., etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecán, irinotecán, doxorubicina, y daunorubicina; alcaloides de la vinca, incluyendo, p.ej., vincristina y vinblastina; taxanos, incluyendo, p.ej., paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, incluyendo, p.ej., cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; antibióticos, incluyendo, p.ej., actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina y doxorubicina liposomal pegilada; agentes alquilantes tales como melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, y ciclofosfamida; talidomida y análogos relacionados, incluyendo, p.ej., CC-5013 y CC-4047; inhibidores de proteína tirosina cinasa, incluyendo, p.ej., imatinib mesilato y gefitinib; anticuerpos, incluyendo, p.ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

Para practicar el método de esta invención, la composición farmacéutica descrita antes se puede administrar oralmente, parenteralmente, por pulverización para inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" se utiliza en la presente memoria para incluir técnicas de inyección o perfusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, e intracraneal.

Una composición inyectable estéril, p.ej., una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa, se puede formular según los métodos conocidos en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tal como Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. En adición, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión (p.ej., monoglicéridos o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. También se pueden utilizar con fines de formulación otros tensioactivos comúnmente utilizados tales como Tweens o Spans u otros agentes emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad similares que se utilizan habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a ellas, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los excipientes que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando se administran oralmente suspensiones o emulsiones acuosas, el ingrediente activo puede ser suspendido o disuelto en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes, o colorantes. Una composición en aerosol nasal o para inhalación se puede preparar según métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Se puede administrar también una composición que contiene un compuesto multicíclico condensado en la forma de supositorios para administración rectal.

Los excipientes en la composición farmacéutica deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con el ingrediente activo de la formulación (y preferiblemente, capaces de estabilizarlo) y no ser perjudiciales para el sujeto a ser tratado. Por ejemplo, se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos uno o más agentes solubilizantes, que forman complejos más solubles con los compuestos multicíclicos condensados, o más agentes solubilizantes, para la administración de los compuestos activos. Los ejemplos de otros excipientes incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, y color amarillo D&C n° 10.

Se pueden utilizar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar preliminarmente la eficacia de los compuestos multicíclicos condensados de esta invención en la inhibición de la actividad de las proteína-cinasas (p.ej., aurora cinasa). Se pueden examinar además los compuestos en cuanto a su eficacia para tratar el cáncer *in vitro* y/o *in vivo*. Por ejemplo, un compuesto puede ser ensayado en cuanto a su eficacia para inhibir el crecimiento de las células cancerosas (p.ej., un ensayo de inhibición del crecimiento de la línea celular de carcinoma de colon HCT-116) o puede ser administrado a un animal (p.ej., un modelo de ratón) que tiene cáncer y se evalúan entonces sus efectos terapéuticos. En base a los resultados, se puede determinar también el intervalo apropiado de dosis y la vía de administración.

Sin elaboración adicional, se cree que la descripción anterior permite realizar adecuadamente la presente invención. Los siguientes ejemplos se deben considerar por lo tanto como meramente ilustrativos, y no limitantes en modo alguno del resto de la descripción. Todas las publicaciones citadas aquí se incorporan a esta memoria como referencia en su totalidad.

Ejemplo 1: Síntesis de 1-(4-(2-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilamino)etil)fenil)-3-fenilurea (Compuesto 1)

[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-amina: Se calentó a 80 °C durante la noche una solución de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (2 g, 8,92 mmol) y 4-(2-amino-etil)-fenilamina (1,3 g, 9,82 mmol) en 1-butanol (20 mL). Después se enfrió la solución a temperatura ambiente, se separó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluida por metanol al 5 % en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto del título (2,3 g, 68 %). ¹H-NMR (300 MHz CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,66 (d, 3H, J=7,8 Hz), 5,36 (t, 1H, NH), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,85 (q, 2H, J=6,6 Hz), 3,62 (s, 1H), 2,92 (t, 2H, J=6,6 Hz).

1-{4-[2-(6,7-Dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-3-fenil-urea (Compuesto 1): Se añadió isocianato de fenilo (550 mg, 4,62 mmol) lentamente gota a gota a una solución de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-amina (1 g, 3,08 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró y se lavó rigurosamente con diclorometano para dar el compuesto 1 (1,1 g, 85 %). ¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (t, 2H, J=5,7 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,25 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,06 (s, 1H), 6,93 (t, 1H, J=1,5 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,68 (q, 2H, J=8 Hz), 2,88 (t, 2H, J=8 Hz). LC-MS (ESI) m/z: 444,0 (M+1).

Ejemplo 2: Síntesis de 1-{4-[2-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-3-piridin-3-il-urea (Compuesto 2)

Se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (0,46 mmol) a una solución de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-amina (50 mg, 0,15 mmol) en THF (5 mL). Se agitó la mezcla durante 6 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces piridin-3-ilamina (0,46 mmol) y después se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Después se separó el disolvente, se sometió el residuo a reparto entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 2 puro. ¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, J= 1,5 Hz, 4,5Hz), 8,00 (t, 1H, J= 5,4 Hz), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (q, 2H), 2,88 (t, 2H, J= 8,4 Hz). LC-MS (ESI) m/z: 445,0 (M+1).

Ejemplo 3: Síntesis de 1-{4-[2-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-3-(2-dimetilaminometil-fenil)-urea (Compuesto 3)

El compuesto 3 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2.

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃) δ 9,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,26 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,053 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 6,96 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (q, 2H, J= 5,0 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,02 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,06 (s, 6H). LC-MS (ESI) m/z: 501,0 (M+1).

Ejemplo 4: Síntesis de 1-(4-{2-[7-(3-dimetilamino-propoxi)-quinazolin-4-ilamino]-etil}-fenil)-3-fenil-urea (Compuesto 4)

[2-(4-Amino-fenil)-etil]-[7-(3-cloro-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina: Una solución de 4-cloro-7-(3-cloro-propoxi)-quinazolina (sintetizada como se describe en J. Med. Chem. 2007, 50, 2213-2224) (100 mg, 0,389 mmol), 2-(4-aminofenil)etilamina (63,6 mg, 0,467 mmol) y trietilamina (118,1 mg, 1,167 mmol) en etanol (3 mL) se calentó a 120 °C durante 3 horas. Se enfrió la solución y se filtró el sólido formado, se lavó con etanol y después con diclorometano para dar el compuesto del título como un producto sólido amarillo claro (34 mg, 25 %). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,93-8,37 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,00-7,03 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 6,66-6,69 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,24-4,28 (t, 2H), 3,71-3,81 (m, 4H), 2,84-2,89 (t, 2H), 2,27-2,31 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 357,3 (M+ 1).

1-(4-{2-[7-(3-Cloro-propoxi)-quinazolin-4-ilamino]-etil}-fenil)-3-fenil-urea (Compuesto 6): Una solución de [2-(4-amino-fenil)-etil]-[7-(3-cloro-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (34 mg, 0,095 mmol) e isocianato de fenilo (17,0 mg, 0,143 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el producto sólido formado para dar el compuesto del título como un sólido (42 mg, 93 %). ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,13 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 6,96 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 476,4 (M+1).

1-(4-{2-[7-(3-Dimetilamino-propoxi)-quinazolin-4-ilamino]-etil}-fenil)-3-fenil-urea (Compuesto 4): Una solución de 1-(4-{2-[7-(3-cloro-propoxi)-quinazolin-4-ilamino]-etil}-fenil)-3-fenil-urea (20 mg, 0,042 mmol) y dimetilamina (94,7 mg, 0,840 mmol) en DMF (1 mL) se calentó a 150 °C en microondas CEM durante 10 min. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice para obtener el compuesto del título (10 mg, 49 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, NH), 8,10-8,12 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,17 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,05 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,89-1,93 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 485,3 (M+1).

Ejemplo 5: Síntesis de 1-{4-[2-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-etil]-fenil}-3-(3-fluoro-fenil)-urea (Compuesto 5):

El compuesto 5 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2.

¹H-NMR (DMSO d₆) δ 8,56 (s,1H), 7,80 (s,1H), 7,67 (s,1H), 7,48 (s,1H), 7,33-7,27 (m,1H), 7,25-7,24 (m, 4H), 7,18-7,17 (m, 2H), 6,95 (s,1H), 6,72 (t, 1H), 5,99 (t,1H), 3,95 (s,1H), 3,88 (s,1H), 3,79 (q,2H, J= 4,5 Hz), 2,96 (t, 3H, J= 5,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z: 462,0 (M+1).

Ejemplo 6: Síntesis de 1-(4-{2-[7-(3-cloro-propoxi)-quinazolin-4-ilamino]-etil}-fenil)-3-fenil-urea (Compuesto 6)

El compuesto 6 se preparó de la manera descrita en el Ejemplo 4.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,13 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 6,96 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 416 A (M+1).

Ejemplo 7: Síntesis de 1-fenil-3-{4-[2-(2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenil}-urea (Compuesto 7)

2-Fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol: Una mezcla de anhídrido benzoico (1,33 g, 5,9 mmol) y 4,6-dihidroxi-5-aminopirimidina (0,5 g, 3,93 mmol) se calentó a 140 °C bajo nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:hexano = 1:2, y después CH₂Cl₂:MeOH = 9:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,19 g, 22 %): LC-MS (ESI) m/z 214,0 (M + 1).

7-Cloro-2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidina: Se disolvió 2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol (0,10 g, 0,43 mmol) en 3 mL de POCl₃, y se mantuvo la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre agua con hielo. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexano = 1:10) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg, 67 %). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H). LC-MS (ESI) m/z 232,0 (M + 1).

1-Fenil-3-{4-[2-(2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenil}-urea (Compuesto 7): Una solución de 7-cloro-2-fenil-oxazolo[5,4-d]pirimidina (60 mg, 0,26 mmol), 2-(4-aminofenil)etilamina (71 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,78 mmol) en 3 mL de EtOH se mantuvo a reflujo durante 9 horas. Después de la separación de EtOH, se pasó el residuo a través de una corta columna de sílice utilizando CH₂Cl₂:MeOH = 20:1 como eluyente para separar la 2-(4-aminofenil)etilamina sin reaccionar. Se hizo reaccionar el intermedio obtenido con isocianato de fenilo (0,033 mL, 0,52 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró el precipitado formado, se lavó con CH₂Cl₂ para obtener el compuesto 7 como un sólido blanco (110 mg, 94 % de las dos etapas). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,42 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,71 (td, J= 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,88 (t, J= 7,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 451,0 (M + H).

Ejemplo 8: Síntesis de 1-(3-clorofenil)-3-(5-(2-(6-cianotieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)etil)tiazol-2-il)urea (Compuesto 190)

Éster metílico de ácido 3-(dimetilamino-metilenamino)-tiofen-2-carboxílico: Se calentó a reflujo durante 2 h una mezcla de 3-amino-2-tiofencarboxilato de metilo (1,572 g, 10 mmol) en 5 ml de acetal dimetílico de N,N'-dimetilformamida (DMF-DMA) y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla resultante

para dar 2,019 g (95 %) de residuo de color naranja. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 213,1 (M+1).

5 7-Oxo-4,7-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo: Se añadió una solución de 1,04 ml (20 mmol) de acetonitrilo en 7 ml de tetrahidrofurano a una solución de 12,5 ml de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (20 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano a -78 °C. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota a lo largo de 1 h una solución de 2,019 g (9,5 mmol) de éster metílico de ácido 3-(dimetilamino-metilenamino)-tiofen-2-carboxílico en 25 ml de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió la mezcla de reacción a -50 °C y se añadieron 1,4 ml de ácido acético. La mezcla resultante se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. 10 La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. Se recrystalizó el residuo en acetona y hexano para dar 0,668 g (40 %) de un sólido pardo rojizo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1 H), 7,94 (d, J= 5,4 Hz, 1 H), 7,25 (d, J= 6 Hz, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 177,0 (M+1).

15 7-Cloro-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo: Se calentó una mezcla en agitación de 7-oxo-4,7-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (0,668 g, 3,8 mmol) y 6 ml de oxiclورو de fósforo a reflujo durante 2 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió el residuo a agua con hielo y diclorometano, y la mezcla resultante se neutralizó por adición cuidadosa de NaHCO_3 sólido. Se separó la capa orgánica, se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a vacío para dar 0,526 g (71 %) de un sólido pardo rojizo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,60 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z 195,0 (M+1).

20 Éster *terc*-butílico de ácido {5-[2-(6-ciano-tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)-etil]-tiazol-2-il}-carbámico: Se calentó a reflujo durante 17 h una mezcla en agitación de 7-cloro-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (47,8 mg, 0,25 mmol), éster *terc*-butílico de ácido [5-(2-amino-etil)-tiazol-2-il]-carbámico (J Med Chem, 1992, 35, 3239-3246) (54,6 mg, 0,22 mmol), y trietilamina (0,04 ml, 0,28 mmol) en 3 ml de etanol. Se evaporó el etanol, y el residuo se sometió a reparto entre diclorometano y NaHCO_3 acuoso. Se lavó la capa orgánica con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3 = 1/20/0,1$) para dar 25 36,1 mg (40 %) de un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,82 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,08 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 402,1 (M+1).

30 7-[2-(2-Amino-tiazol-5-il)-etilamino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo: Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido {5-[2-(6-ciano-tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)-etil]-tiazol-2-il}-carbámico (36,1 mg, 0,09 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en 4 ml de diclorometano, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el diclorometano, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para dar un producto crudo amarillo, 24 mg (89 %). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,19 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J= 7,2 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 302,0 (M+1).

35 1-(3-Cloro-fenil)-3-{5-[2-(6-ciano-tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)-etil]-tiazol-2-il}-urea (Compuesto 190): A una solución de 7-[2-(2-amino-tiazol-5-il)-etilamino]-tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (27,1 mg, 0,09 mmol) en 2 ml de diclorometano, se añadió isocianato de 3-cloro-fenilo (0,02 ml, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. Se lavaron los sólidos con CH_2Cl_2 , y se concentraron las capas orgánicas reunidas. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (acuoso) = 1/20/0,1 para dar 5,6 mg (14 %) de un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,43 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 4,06 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J= 7,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 455,0 (M+1). 40

Ejemplos 9-69: Síntesis de los compuestos 20, 22, 47, 56, 72, 81, 140, y 201-254

45 Los compuestos 20, 22, 47, 56, 72, 81, 140, y 201-254 se prepararon de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2, 4, 7, u 8. Los datos de ^1H NMR y MS de estos compuestos se listan a continuación.

Compuesto 20: ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22-7,20 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,13-7,10 (dd, J= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,08-7,07 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,03-7,01 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,74-2,71 (m, 3H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,13 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 529,4 (M+1).

50 Compuesto 22: ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,93 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, NH), 8,12-8,10 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37-7,36 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,19-7,16 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,05-7,04 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,55-2,51 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 2H), 0,98 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 547,3 (M+1).

ES 2 435 918 T3

- Compuesto 47: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z : 451,1 (M+1).
- 5 Compuesto 56: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,23 (s, 1H, NH), 8,36 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,84-6,83 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,08 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 469,1 (M+1).
- Compuesto 72: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,03 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 3,95 (brs, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,02 (s, 6H). LC-MS (ESI) m/z : 508,2 (M+1).
- 10 Compuesto 81: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6): δ 8,94 (s, 1H), 8,48-8,11 (m, 5H), 7,61-7,27 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z : 458,1 (M+1).
- Compuesto 140: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz CD_3OD): δ 8,33 (s, 1H), 7,43-7,19 (m, 10H), 7,03-6,98 (m, 1H), 4,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H). LCMS-ESI (m/z): 468,2 (M+1).
- 15 Compuesto 201: $^1\text{H-NMR}$ δ 9,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,26-7,15 (m, 4H), 6,92 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,87 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz).
- Compuesto 202: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,37 (t, 1H), 9,34 (s, 1H, NH), 9,32 (s, 1H, NH), 8,84 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,45-7,14 (m, 10H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z : 485,1 (M+1).
- 20 Compuesto 203: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,38 (br, 1H, NH), 10,21 (br, 1H), 9,33 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,45-7,14 (m, 10H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,45-3,20 (m, 6H), 2,97 (t, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,28 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z : 529,2 (M+1).
- Compuesto 204: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (br. s, 2H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (td, 2H), 2,89 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 512,3 (M+1).
- 25 Compuesto 205: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 6,84-6,89 (m, 3H), 6,58 (dd, 1H), 6,52 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (td, 2H), 2,84 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 474,2 (M+1).
- 30 Compuesto 206: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27-7,12 (m, 6H), 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (br, 2H), 2,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z : 481,3 (M+1).
- Compuesto 207: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,93 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, NH), 8,12-8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38-7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,18-7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,05-7,04 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,77-6,76 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,72-3,67 (q, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,93-1,89 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 503,3 (M+1).
- 35 Compuesto 208: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,67(br, 1H), 10,34 (br, 1H), 9,67 (br, 1H, NH), 9,38 (br, 1H, NH), 8,84 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,50-7,06 (m, 9H), 6,77-6,71 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,23-3,22 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 503,1 (M+1).
- Compuesto 209: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,38 (br, 1H, NH), 10,21 (br, 1H), 9,72 (s, 1H, NH), 9,42 (s, 1H, NH), 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,50-7,06 (m, 10H), 6,76-6,70 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,34-3,20 (m, 6H), 2,97 (t, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,28 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 547,2 (M+1).
- 40 Compuesto 210: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (td, 2H), 2,88 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 462,2 (M+1).
- 45 Compuesto 211: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,75 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (dd, 2H), 2,92 (t, 2H).
- Compuesto 212: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,34-7,12 (m, 13H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). LCMS-ESI (m/z): 460,1 (M+1).
- Compuesto 213: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,26-7,12 (m, 10H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). LCMS-ESI (m/z): 472,1 (M+1).

ES 2 435 918 T3

- Compuesto 214: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,25-7,16 (m, 6H), 6,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,94 (dt, $J = 7,5, 6,6$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H). LCMS-ESI (m/z): 414,1 (M+1).
- 5 Compuesto 215: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 6H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,00 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H). LCMS-ESI (m/z): 448,0 (M+1).
- 10 Compuesto 216: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,29 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 6H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H). LCMS-ESI (m/z): 448,0 (M+1).
- Compuesto 217: ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,69 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H), 8,25 (t, 1H, NH), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,27 (t, 2H), 7,19-7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 485,2 (M+1).
- Compuesto 218: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,23-7,25 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 4,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 502,1 (M+1).
- 15 Compuesto 219: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 482,2 (M+1).
- Compuesto 220: ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (br, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97-6,92 (m, 3H), 3,69 (br, 2H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 467,1 (M+1).
- 20 Compuesto 221: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 8,41 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,61-7,49 (m, 6H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,73 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 436,1 (M+1).
- Compuesto 222: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,71 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 452,1 (M+1).
- 25 Compuesto 223: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,54-8,47 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 452,1 (M+1).
- 30 Compuesto 224: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,24-7,28 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (dd, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (t, 2H), 2,99 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 441,2 (M+1).
- Compuesto 225: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 486,2
- 35 Compuesto 226: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,32 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,157 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H), 3,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,59-2,62 (m, 1H), 0,82-0,89 (m, 2H), 0,67-0,71 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 432,2 (M+1).
- 40 Compuesto 227: ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04-7,13 (m, 3H), 4,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 475 (M+1).
- Compuesto 228: ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,20 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H), 8,16-8,15 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32-7,31 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,73 (m, 2H), 3,09 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 485,1 (M+1).
- 45 Compuesto 229: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,24-7,39 (m, 9H), 7,01-7,08 (m, 3H), 4,04 (t, 2H), 3,03 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 424,2 (M+1).
- Compuesto 230: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,01 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (td, 2H), 2,85 (t, 2H), 0,58-0,62 (m, 2H), 0,35-0,39 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 408,2 (M+1).

ES 2 435 918 T3

- Compuesto 231: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,76 (d, J= 9 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,23-7,43 (m, 9H), 6,99-7,04 (m, 1H), 4,12 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (t, J= 7,5 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 438,2 (M+1).
- 5 Compuesto 232: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,62-8,60 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 6H), 6,96 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 4,67 (t, 1H, J= 6,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,10 (t, 1H, J= 6,4 Hz). LC-MS (ESI) m/z: 445,2 (M+1).
- Compuesto 233: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,28 (s, 1H), 7,57 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,43-7,19 (m, HH), 7,07 (dd, J= 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 2,4 Hz), 6,72 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 3,75 (t, J= 7,8 Hz), 3,10 (s, 6H), 2,93 (t, J= 7,8 Hz). LCMS-ESI (m/z): 427,2 [M+H+].
- 10 Compuesto 234: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,90 (s, 1H), 9,73(t, J= 5,4 Hz, 1H), 9,06 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,15 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,94 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 3,84 (dd, J= 9,8 Hz, 6,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,92 (t, J= 7,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 4212 (M+1).
- 15 Compuesto 235: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,82 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 3,72 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 2,88 (t, J= 7,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 452,2 (M+1).
- 20 Compuesto 236: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,93 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 6,94 (t, J= 12 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,89 (t, J= 12 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 452,1 (M+1).
- Compuesto 237: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,77 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,58-8,51 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,04 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,26 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 3,72 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J= 6,8 Hz, 2H). (FAB) m/z: 452 (M+1).
- 25 Compuesto 238: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,38 (br, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,31 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,32 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 3,69 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, 1H), 0,63-0,58 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: 415,2 (M+1).
- Compuesto 239: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,41-7,16 (m, 12H), 7,07 (dd, J= 9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J= 7,2 Hz), 4,35 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (m/z): 485,2 [M+H+].
- 30 Compuesto 240: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J= 8,0 Hz), 7,37 (d, 2H, J= 8,0 Hz), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,95 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,80 (m, 8H), 2,99 (t, 1H, J= 7,2 Hz). LC-MS (ESI) m/z: 458,2 (M+1).
- 35 Compuesto 241: ^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,16 (s, 1H, NH), 8,49 (br, 1H, NH), 8,36 (s, 1H), 8,13 (br, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,10 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 416,1 (M+1).
- Compuesto 242: ^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,16 (s, 1H, NH), 8,48 (br, 1H, NH), 8,36 (s, 1H), 8,13 (br, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (br, 3H), 7,30 (br, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (br, 1H), 3,75-3,74 (m, 2H), 3,09 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 492,1 (M+1).
- 40 Compuesto 243: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (br, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,26 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 3,65 (br, 2H), 2,83 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z: 389,1 (M+1).
- 45 Compuesto 244: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (tt, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (td, 2H), 2,88 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 480,2 (M+1).
- Compuesto 245: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,86 (brt, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,13-7,20 (m, 5H), 6,76 (tt, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (td, 2H), 2,94 (t, 2H).
- 50 Compuesto 246: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,11 (t, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (dt, 2H), 2,89 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 462,2 (M+1).

Compuesto 247: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (brt, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,06-7,09 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,69 (dt, 2H), 2,89 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 480,2 (M+1).

5 Compuesto 248: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (br. t, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (tt, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,94 (tt, 1H), 3,72 (td, 2H), 2,89 (t, 2H). LC-MS (ESI) m/z 484,3 (M+1).

Compuesto 249: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,36 (t, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,93 (tt, 1H), 3,91 (td, 2H), 2,95 (t, 2H).

10 Compuesto 250: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H, J= 11,6, 2,0 Hz), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,76 (td, 1H, J= 8,4, 2,0 Hz), 4,00-3,72 (m, 2H), 2,90 (t, 1H, J= 7,2 Hz). LC-MS (ESI) m/z: 470,2 (M+1).

15 Compuesto 251: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 7,44 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,95 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 3,76 (t, J=5,1 Hz, 4H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 4H), 2,88 (t, J= 7,5 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 469,1 (M+1).

20 Compuesto 252: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (br s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (t, J= 5,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,74 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 3,078 (t, J= 6,9 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 530,9 (M+1).

Compuesto 253: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,29-8,34 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,27 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,95 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 3,73 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J= 7,5 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z 402,1 (M+1).

25 Compuesto 254: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (dd, J= 9,3, 5,4 Hz, 1H), 7,73 (td, J= 9, 2,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J= 9, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,95 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 3,91 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J= 7,2 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 402,1 (M+1).

Ejemplo 70: Actividad inhibidora de aurora A

30 Purificación de la proteína aurora cinasa A: Se produjo la proteína de fusión GST-aurora A (123-401aa) por el sistema de expresión de baculovirus. El dominio catalítico de aurora A con una marca GST en N-terminal se construyó en el plásmido pBacPAK8 y se expresó en células sf9. Se recogieron por centrifugación las células sf9 recombinantes infectadas con baculovirus, y los sedimentos se resuspendieron en tampón PBS (PBS, pH 7,3, PMSF 0,2 mM, Na_3VO_4 0,5 mM, EDTA 0,5 mM, DTT 2 mM, tabla de cóctel completo de inhibidores de proteasa (1125700, Roche). Se lisaron las células por sonicación, y se aclararon los lisados por centrifugación a 15.000 rpm durante 30 min. Se cargaron los sobrenadantes en 1 ml de columna GST Sepharose 4 Fast Flow (17-5132-01, GE healthcare) previamente lavada con tampón PBS. Se lavó la columna con 30 volúmenes de tampón PBS, y después se eluyó con tampón de elución (Tris 50 mM (pH 8,0), glutatión 10 mM). Para concentrar la GST-aurora A, se reemplazó el tampón con tampón Tris (Tris 100 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, EDTA 1 mM, DTT 4 mM) utilizando Amicon ultra-15 (MWCO: 30 K, Millipore) a 2,4 mg/ml. Después de la adición de volúmenes iguales de glicerol y Triton X-100 al 0,04 %
40 %, se conservaron las proteínas divididas en alícuotas a -80 °C.

Ensayo de cinasa luminiscente en aurora cinasa A: Se evaluó la actividad inhibidora de los compuestos de esta invención frente a la aurora cinasa utilizando la proteína de fusión GST-aurora A (123-401aa) obtenida antes, según un método modificado descrito en Koresawa, M.; Okabe, T. Assay Drug Dev Technol 2004, 2, 153. En resumen, se disolvieron un compuesto de ensayo, la enzima, un sustrato-tetra(LRRWSLG), DTT y ATP en tampón Aur (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, NaCl 10 mM, MgCl_2 10 mM, y 100 $\mu\text{g/ml}$ de BSA) individualmente antes del ensayo. Se diluyeron los compuestos de ensayo consecutivamente a partir de un stock 10 mM (para dosis única: se diluyeron los compuestos a partir de un stock 10 mM hasta 100 μM y 20 μM ; para IC_{50} : se hizo una dilución 5x en serie a partir de 100 μM hasta 0,16 μM) en tampón Aur. Los compuestos diluidos (25 μl) se pre-incubaron con 105 ng purificados (10 μl) de la proteína de fusión GST-aurora A (123-401aa) a 25 °C durante 15 min en placas con fondo en U de 96 pocillos (268152, NUNC). Se añadieron ATP 5 μM (5 μl), DTT 1 mM (5 μl) y sustrato peptídico de tetra(LRRWSLG) 0,1 mM (5 μl) a las reacciones de los compuestos de ensayo y GST-aurora A. Se incubaron las reacciones a 37 °C durante 90 min. Se añadieron 50 μl de reactivo Cinasa-Glo Plus (V3771, Promega) a las reacciones, seguido por la incubación a 25 °C durante 20 min. Se transfirieron 70 μl de las soluciones de reacción a placas negras de 96 pocillos (237108, NUNC) para cuantificar el ATP que queda en las soluciones, que tiene relación inversa con la actividad cinasa. Se registró la luminiscencia por vector² (contador V-1420 multilabel HTS, Perkin Elmer).
55

En este ensayo, se analizaron los compuestos 1-7, 20, 22, 47, 56, 72, 81, 140, 190, y 201-254. Inesperadamente, los compuestos 1-7, 20, 22, 47, 56, 72, 81, 140, 190, 201-212, 214, 218-220, 222-228, 230-237, 240-242, y 244-254 presentaron valores de IC₅₀ (esto es, la concentración de un compuesto de ensayo a la cual se inhibe el 50 % de la actividad de aurora A) inferiores a 1 μ M. Entre ellos, los compuestos 2-7, 56, 72, 81, 140, 190, 202, 203, 205-208, 212, 222, 223, 225-227, 231, 233, 234, 236, 240-242, 246, 248, 250, 253, y 254 presentaron valores de IC₅₀ entre 51 nM y 450 nM; y los compuestos 1, 20, 22, 47, 201, 204, 209-211, 218-220, 224, 228, 232, 235, 237, 244, 245, 247, 249, 251, y 252 presentaron valores de IC₅₀ entre 1 nM y 50 nM.

Ejemplo 71: Actividad anticáncer *in vitro*

Se examinó la viabilidad de las células HCT-116 mediante el ensayo MTS (Promega, Madison, WI, USA). Se sembraron 2000 células HCT-116 en 100 μ L de medio 5a de McCoy en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Después de 96 h de incubación con un compuesto de ensayo, se incubaron las células con 20 μ L de una mezcla MTS/PMS (relación MTS/PMS: 20:1) durante 2 h a 37 °C en un incubador humidificado con 5 % de CO₂ para permitir que las células viables conviertan la sal de tetrazolio (MTS) en formazán. La cantidad/concentración de formazán, que indica el número de células vivas, se determinó midiendo la absorbancia a 490 nm utilizando un lector de placas PerkinElmer Victor2 (PerkinElmer, Shelton, CT, USA).

En este ensayo, se analizaron los compuestos 1-7, 20, 22, 47, 56, 72, 81, 140, 190, y 201-254. Inesperadamente, los compuestos 2, 7, 22, 47, 56, 204-207, 212, 213, 217-220, 222-225, 229, 231, 232, 236, 237, 245-247, 250, y 252 presentaron valores de IC₅₀ entre 101 nM y 850 nM; y los compuestos 1, 3-5, 20, 201-203, 208-211, 228, 233-235, 240, 244, 248, 249, 251, 253, y 254 presentaron valores de IC₅₀ inferiores a 100 nM.

Ejemplo 72: Co-cristalización de un compuesto multicíclico condensado y aurora cinasa

Expresión y purificación de aurora A: Se clonó un dominio catalítico de aurora A (residuos 123-401) con una mutación en el residuo 288 (T288D) y seis His como marca en el N-terminal en el vector pET-28a y se expresó en BL21 DE3 de E. coli. Se purificó entonces la proteína por columna de níquel siguiendo los procedimientos sugeridos por los proveedores (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Se lavó la proteína unida con solución tampón al 10 % (40 mmol de HEPES (pH 7,5), 50 mmol de NaCl y 500 mmol de imidazol) y se eluyó con solución tampón al 100 %. Las fracciones que contienen el dominio catalítico de aurora A se trataron entonces con TEV proteasa (Invitrogen) durante la noche a 4 °C para separar la marca His y se concentraron a 8 mg/mL en un tampón que contiene 40 mmol de HEPES pH 7,5, 50 mmol de NaCl, 1 mmol de DTT.

Cristalización y determinación de la estructura: Se utilizó el método de la gota colgante para obtener los cristales de aurora A en complejo con los compuestos de ensayo. Una gota de 1,5 μ l de proteína pre-incubada con un compuesto de ensayo durante media hora sobre hielo se mezcló con un volumen igual de solución del reservorio (22 % de PEG400 y 0,1 mmol de sulfato de amonio). Se dejaron crecer los cristales a 18 °C durante 3-7 días. Antes de que fueran congelados rápidamente en nitrógeno líquido, se sumergieron los cristales brevemente en un crioprotector que contiene 37 % de PEG400. Se recogieron los datos de difracción sobre la línea de luz SP12B2 en el SPring-8 (Japan) y sobre las líneas de luz, BL13B1 y BL13C1, en el NSRRC (Taiwan). Se procesaron los datos por DENZO (véase Otwinowski, Z.; Minor, W. Processing of x-ray diffraction data collected in oscillation mode. Methods in Enzymology 1997, 276, 307-326) y se redujeron con SCALEPACK. Se resolvió la estructura por reemplazamiento molecular en MOLREP (véase Vagin A, T. A. MOLREP: an automated program for molecular replacement. J. Appl. Cryst. 1997, 30, 1022-1025) utilizando la estructura publicada de aurora A (código PDB: 1MQ4) como el modelo a buscar. El cálculo fino se realizó por REFMAC5 (véase Murshudov GN, V. A., Dodson E.J. Refinement de macromolecular structures by the maximum-likelihood method. Acta Crystallogr 1997, D, 240-255) y la construcción del modelo fue llevada a cabo con el programa 09.0 (véase Jones TA, Z. J., Cowan SW, Kjeldgaard. Improved methods for building protein models in electron density maps and the location of errors in these models. Acta Crystallogr 1991, A, 110-119).

El compuesto 1 se co-cristalizó con aurora A. La estructura del complejo se resolvió por cristalografía de rayos X.

Ejemplo 73: Actividad anticáncer *in vivo*

La eficacia anticáncer *in vivo* de los compuestos de esta invención se evaluó utilizando ratones con xenoinjerto de tumor de colon (inyectados con HCT-116), como se describe en Cancer Research 2004, 64, 4621-4628.

(i) Actividad anticáncer del Compuesto 3

Se inyectaron células HCT-116 por vía s.c. en ratones lampiños para obtener ratones con xenoinjerto de tumor de colon. Los ratones que tienen tumores con un tamaño de ~ 100 mm³ se asignaron aleatoriamente a tres grupos: un grupo control con vehículo (10 ratones), un grupo control positivo (10 ratones), y un grupo de tratamiento (21 ratones). De los ratones tratados, diez recibieron el Compuesto 3 a una dosis diaria de 25 mg/kg por inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días/semana durante 2 semanas consecutivas (días 1-5 y 8-12) y once

recibieron el mismo compuesto a una dosis diaria de 50 mg/kg por inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días consecutivos (días 1-5). Los ratones del control positivo recibieron VX-680 (un conocido fármaco anti-cáncer) a una dosis diaria de 50 mg/kg, también por inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días/semana durante 2 semanas consecutivas (días 1-5 y 8-12).

- 5 Inesperadamente, a las dosis de 25 y 50 mg/kg, el Compuesto 3 redujo el crecimiento del tumor de modo significativo y mejor que VX-680 a una dosis de 50 mg/kg, lo que indica su potente actividad anti-cáncer *in vivo*. Después de tratamiento con el Compuesto 3, el tamaño del tumor fue el 35 % (25 mg/kg) o el 36 % (50 mg/kg) del tamaño en el grupo control con vehículo al final del período de observación en el día 22° post tratamiento. En comparación, el tamaño del tumor en el grupo tratado con VX-680 fue el 50 % del tamaño en los animales control con vehículo.

10

(H) Actividad anticáncer del Compuesto 4

Se inyectaron células HCT-116 por vía s.c. en ratones lampiños para obtener ratones con xenoinjerto de tumor de colon. Los ratones que tienen tumores con un tamaño de ~100 mm³ se asignaron aleatoriamente a tres grupos: un grupo control con vehículo (10 ratones), un grupo control positivo (10 ratones), y un grupo de tratamiento (21 ratones). De los ratones tratados, diez recibieron el Compuesto 4 a una dosis diaria de 5 mg/kg y once recibieron el mismo compuesto a una dosis diaria de 15 mg/kg por inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días/semana durante 2 semanas consecutivas (días 1-5 y 8-12). Los ratones del control positivo recibieron VX-680 a una dosis diaria de 50 mg/kg, también por inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días/semana durante 2 semanas consecutivas (días 1-5 y 8-12).

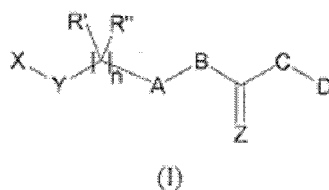
15

- 20 Inesperadamente, a la dosis de 15 mg/kg, el Compuesto 4 redujo el crecimiento del tumor de modo significativo y mejor que VX-680 a una dosis de 50 mg/kg, lo que indica su potente actividad anti-cáncer *in vivo*. Después de tratamiento con el Compuesto 4, el tamaño del tumor fue el 67 % (5 mg/kg) o el 37 % (15 mg/kg) del tamaño en el grupo control con vehículo al final del período de observación en el día 22° post tratamiento. En comparación, el tamaño del tumor en el grupo tratado con VX-680 fue el 50 % del tamaño en los animales control con vehículo.

25

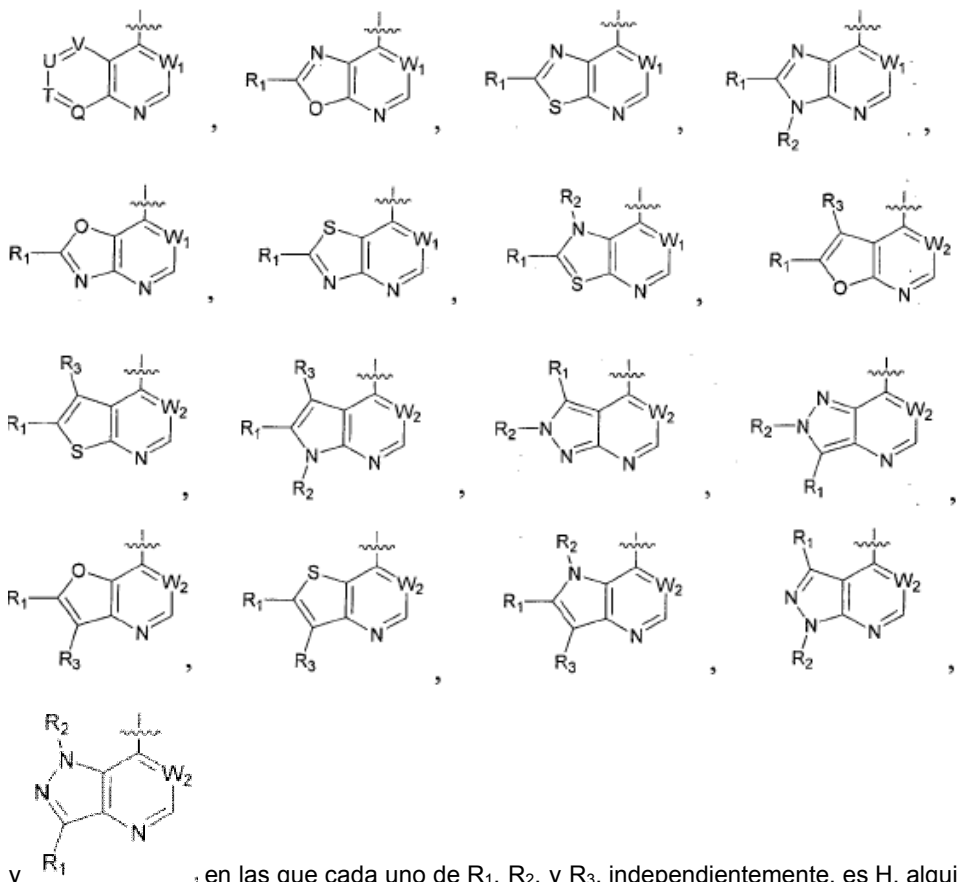
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

5 X se selecciona del grupo que consiste en



10 en las que cada uno de R₁, R₂, y R₃, independientemente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halo, ciano, nitro, OR_a, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aR_b, NHC(O)R_a, NHC(O)NR_aR_b, NHC(S)R_a, NHC(O)OR_a, SO₃R_a, o SO₂NR_aR_b, en las que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; o R₁ y R₃, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, son cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo; cada uno de Q, T, U, y V, independientemente, es N o CR₃; W₁ es N o CR₄, en donde R₄ es H, ciano, halo, o CONH₂; y W₂ es CR₅ en donde R₅ es H, ciano, halo, o CONH₂;

15 cada uno de Y y Z, independientemente, es O, S, o NR_c, en donde R_c está eliminado, o es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, ciano, o NO₂;

cada uno de R' y R'', independientemente, es H, halo, nitro, ciano, amino, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

A es arileno o heteroarileno;

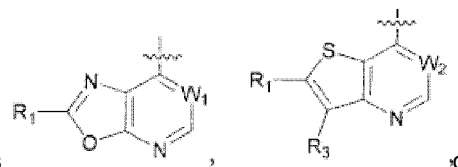
B es O, S o NR_d, en donde R_d es H, alquilo, alquenilo, o alquinilo;

C es O, S, alquileno, o NR_e, en donde R_e es H, alquilo, alquenilo, o alquinilo; o B y C, junto con el átomo de carbono al que están unidos, son heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

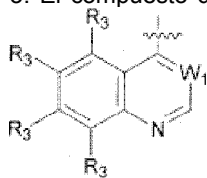
- 5 D es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; o C y D juntos son heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo; o C, D, y Z junto con el átomo de carbono al que están unidos son heteroarilo; y

n es 2.

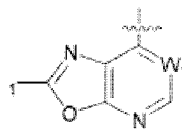
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es O y cada uno de B y C es NH.



- 10 3. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde X es

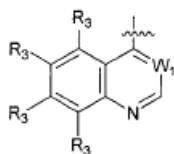


o y en donde W₁ es preferiblemente N y W₂ es preferiblemente CR₅ en donde R₅ es H, ciano, CONH₂, o Cl.



4. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde X es

- 15 5. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde R₁ es H, alquilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi.



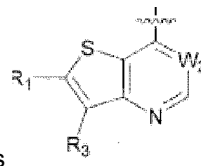
6. El compuesto de la reivindicación 3, en donde X es

- 20 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 6, en donde cada uno de los grupos R₃, independientemente, es H, alquilo, alquinilo, halo, ciano, nitro, OR_a, o NR_aR_b, preferiblemente cada uno de los grupos R₃, independientemente, es H, OR_a, o NR_aR_b, en donde cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

8. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde W₁ es N.

9. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde Y es NH.

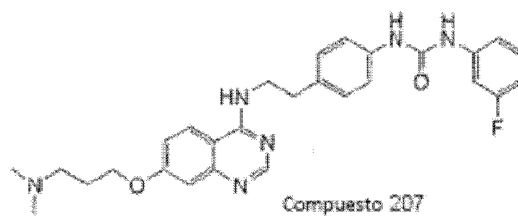
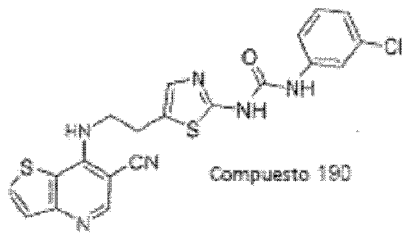
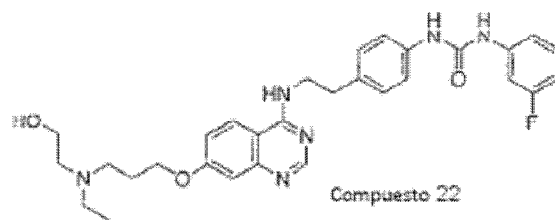
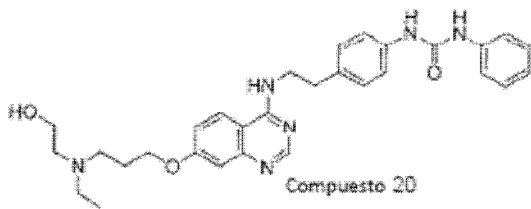
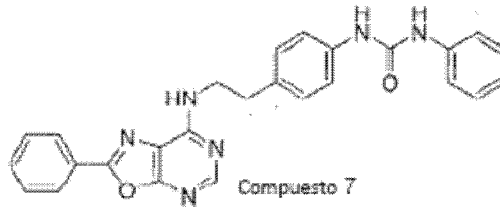
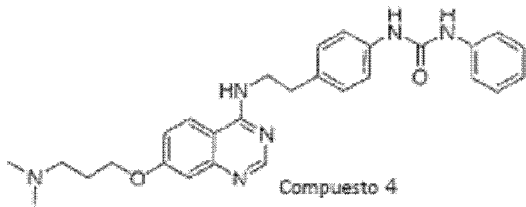
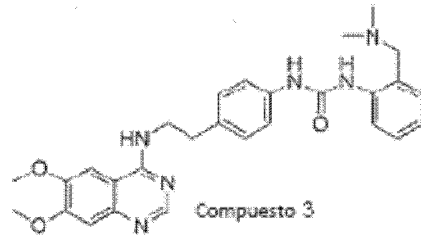
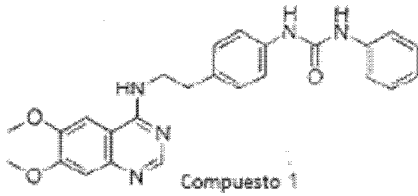
10. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde A es fenilo o tiazolilo; D es alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; y cada uno de R' y R'' es H.

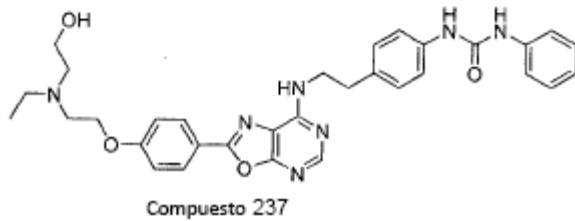
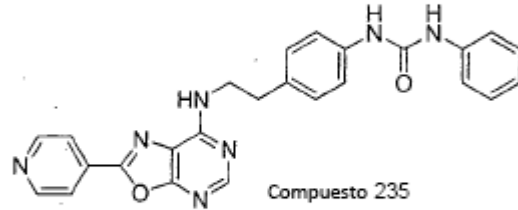
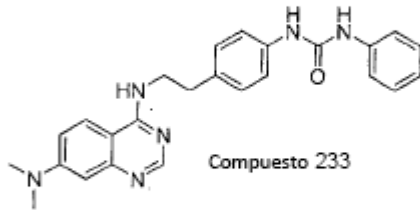
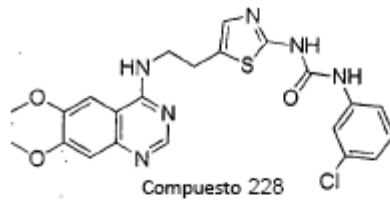
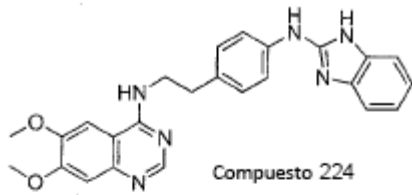


11. El compuesto de la reivindicación 3, en donde X es ciano, CONH₂, o Cl.

y en donde W₂ es CR₅ en donde R₅ es H,

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de los siguientes compuestos:





13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en la inhibición de la actividad de las proteína cinasas, preferiblemente aurora cinasa o C-ABL, EGFR, FLT3, RET, RAF, SRC, TIE2, ABL1 T3151, ALK, AMPK, CHEK2, VEGFR2, MST1R, NTRK1, o RAF1 Y340D Y341D.

5 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por proteína-cinasas, preferiblemente el cáncer.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.