

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 623**

51 Int. Cl.:

C07D 221/10 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09793690 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2379506**

54 Título: **Compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida**

30 Prioridad:

30.12.2008 US 141439 P

12.11.2009 US 260505 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2015

73 Titular/es:

ARQULE, INC. (100.0%)

19 Presidential Way

Woburn, MA 01801, US

72 Inventor/es:

ALI, SYED M.;

ASHWELL, MARK;

TANDON, MANISH;

YANG, RUI-YANG;

LIU, YANBIN;

VENSEL, DAVID;

EATHIRAJ, SUDHARSHAN;

PALMA, ROCIO;

LAPIERRE, JEAN-MARC;

WESTLUND, NEIL;

WU, HUI;

NAMDEV, NIVEDITA y

KELLEHER, EUGENE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 554 623 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida

Antecedentes de la invención

Cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos, sólo superada por la enfermedad cardíaca. (Cancer Facts and Figures 2004, Sociedad Norteamericana del Cáncer, Inc.). A pesar de los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de cáncer, la cirugía y radioterapia puede ser curativa si el cáncer es experimental temprano, pero los tratamientos farmacológicos actuales para la enfermedad metastásica son en su mayoría paliativos y rara vez ofrecen una cura a largo plazo. Incluso con las nuevas quimioterapias que ingresan al mercado, la necesidad continua de nuevos fármacos eficaces en monoterapia o en combinación con agentes existentes como terapia de primera línea, y como segunda y tercera terapias lineales en el tratamiento de tumores resistentes.

Las células cancerosas son por definición heterogéneas. Por ejemplo, dentro de un solo tipo de células o tejidos, varios "mecanismos" de mutación pueden provocar el desarrollo de cáncer. Como tal, la heterogeneidad existe con frecuencia entre las células cancerosas tomadas de tumores del mismo tipo y mismo tejido que se han originado en diferentes individuos. Los "mecanismos" de mutaciones observadas con frecuencia asociados con algunos tipos de cáncer pueden diferir entre un tipo de tejido y otros (por ejemplo, "mecanismos" de mutaciones observados con frecuencia que conducen al cáncer de colon pueden diferir de los "mecanismos" observados con frecuencia que conducen a leucemias). Por lo tanto, a menudo es difícil predecir si un cáncer particular responderá a un agente quimioterapéutico en particular (*Cancer Medicine*, 5th edición, Bast *et al.*, B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

Los componentes de las vías de transducción de señales celulares que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células normales, cuando están desregulados, pueden provocar el desarrollo de trastornos de proliferación celular y cáncer. Las mutaciones en las proteínas de señalización celular pueden causar que tales proteínas se conviertan en expresadas o activadas en niveles inapropiados o en momentos inapropiados durante el ciclo celular, lo que a su vez puede conducir a un crecimiento celular no controlado o cambios en las propiedades de unión célula-célula. Por ejemplo, la desregulación de los receptores de tirosina quinasas por mutación, reordenamiento del gen, amplificación del gen, y sobreexpresión del receptor y ligando ha estado implicada en el avance y desarrollo de cánceres humanos.

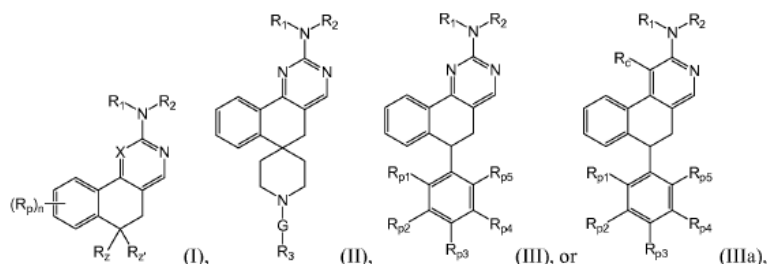
FGFR2 es un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, en el que la secuencia de aminoácidos es altamente conservada entre los miembros y a lo largo de la evolución. Los miembros de la familia FGFR difieren entre sí en sus afinidades de ligando y distribución tisular. Una proteína representante de longitud completa se compone de una región extracelular, compuesta de tres dominios de tipo inmunoglobulina, un solo segmento que atraviesa la membrana hidrofóbica y un dominio de tirosina quinasa citoplasmática. La porción extracelular de la proteína interactúa con factores de crecimiento de fibroblastos, establecimiento de señales corriente abajo, afectando, en última instancia, la mitogénesis y diferenciación.

Las alteraciones en la actividad (expresión) del gen FGFR2 están asociadas con ciertos tipos de cáncer. La expresión del gen alterada puede mejorar varios eventos relacionados con el cáncer tal como la proliferación celular, movimiento celular, desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que nutren un tumor en crecimiento. El gen FGFR2 está anormalmente activo (sobreexpresado) en ciertos tipos de cáncer de estómago, y esta amplificación está asociada a un peor pronóstico y respuesta a procedimientos clínicos estándar. La expresión anormal de FGFR2 es experimental también en pacientes con cáncer de próstata. Más del 60 por ciento de las mujeres con cáncer de mamá en los Estados Unidos también llevan al menos una sola mutación en este gen.

En consecuencia, se necesitan nuevos compuestos y procedimientos para modular FGFR2 y tratar los trastornos de proliferación, incluyendo el cáncer. La presente invención se ocupa de estas necesidades.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona, en parte, compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida de fórmula I, II, III o IIIa y procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, II, III o IIIa:



o una sal, solvato o hidrato del mismo,

en donde:

X es N, o CR_C;

5 cada R_p es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

uno de R_z y R_{z'} es H y el otro es -(CH₂)_n-arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o -(CH₂)_n-heteroarilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10 R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, -T₁-Q₁, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

G es -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -G(O)NR₆-, o -(CH₂)_n

15 R₃ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20 R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p6} son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -NR₄R₆, -N=CR₆NR₄R₅, -NC(O)R₄, -NR₆C(O)NR₄R₆, o -NR₆S(O)₂R₄;

25 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido-O-carbonilo, arilo C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-Alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -T₂-Q₂;

R₆ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

T₁, T₂ y T₃ son cada uno independientemente enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

30 Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, arilamino C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, o -C(O)NR₇R₈;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente -T₃-Q₃, o R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

40 Q₂ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

45 Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_C es H, ciano, halógeno, -C(O)NR₁₄R₁₅;

R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

l es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

5 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmulas I, II, III o IIIa y uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico.

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmulas I, II, III o IIIa, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno de células proliferativas en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, de manera tal que el trastorno sea tratado.

10 La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, II, III o IIIa, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en un procedimiento para tratar cáncer, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, de manera tal que el cáncer sea tratado.

15 La presente invención también proporciona procedimientos para inducir selectivamente la muerte celular en células precancerosas o cancerosas poniendo en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, II, III o IIIa, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, de tal manera que al ponerse en contacto con la célula da como resultado la inducción selectiva de muerte celular en células precancerosas o cancerosas

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por una persona con experiencia normal en la técnica a la que pertenece esta invención. En la memoria descriptiva, las formas singulares incluyen también el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden utilizar en la práctica procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento o las pruebas de la presente invención, a continuación se describen los procedimientos adecuados y materiales. En el caso de conflicto, regirá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, procedimientos, y ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

25 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

30 La Figura 1 (paneles A y B) son gráficos que identifican líneas celulares cancerosas cuyo crecimiento depende de FGFR2. El tratamiento con ARNsi FGFR2 inhibió el crecimiento de KATO III (Panel A) y SNU-16 (Panel B). La Figura 1 (Paneles C y D) son fotografías de inmunotransferencias que muestran la expresión de FGFR2 en KATO III (Panel C) o SNU-16 (Panel D).

35 La Figura 2 es una fotografía de varias inmunotransferencias que muestran la inhibición de la autofosforilación de FGFR2 en líneas celulares KATO III (Panel A) y SNU-16 (Panel B) por (R)-6-(2-fluorofenil) -N- (3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil) enil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina.

La Figura 3 es una serie de gráficos que muestran la detención de las células KATO III en la fase G1 del ciclo celular por ARNsi FGFR2 o (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina.

40 La Figura 4 es una serie de fotografías de inmunohistoquímica y gráficos que muestran la inhibición del crecimiento del tumor por (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il) etil)fenil)- 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina en modelos de xenoinjertos. El crecimiento del tumor de varias células cancerosas, SNU-16 (Panel A), Ba/F3-FGFR2 (Panel B) o Ba/F3-INSR (Panel C), establecido por vía subcutánea en ratones desnudos, se evaluó midiendo el peso del tumor. La fosforilación de FGFR2 (Panel D) y ERK (Panel E) en estos tumores se determinó por inmunohistoquímica.

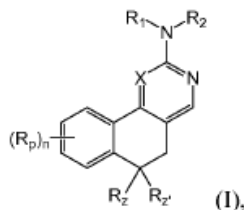
45 Descripción detallada de la invención

1. Compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida

La presente invención proporciona nuevos compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida, procedimientos sintéticos para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y diversos usos de los compuestos divulgados.

50 Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida compuestos por tres estructuras anulares fusionadas.

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula I:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo,

en donde:

5 X es N, o CR_c;

cada R_p es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 uno de R_z y R_{z'} es H y el otro es -(CH₂)₁-arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o -(CH₂)₁-heteroarilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, -T₁-Q₁- R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

15 T₁ y T₃ son cada uno independientemente enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

20 Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, arilamino C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, o -C(O)NR₇R₈;

25 R₇ y R₈ son cada uno independientemente -T₃-Q₃, o R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

30 Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_c es H, ciano, halógeno, -C(O)NR₁₄R₁₅;

R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

l es 0, 1, 2 o 3; y

35 n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En los ejemplos que siguen, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R_z y R_{z'} (por ejemplo, a través de la frase "uno de R_z y R_{z'} es"), el otro de R_z y R_{z'} puede seleccionarse de H, -(CH₂)₁-arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o -(CH₂)₁-heteroarilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R_z y R_{z'} el otro de R_z y R_{z'} es H.

40 En los ejemplos que siguen, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R₉ y R₁₀ (por ejemplo, a través de la frase "uno de R₉ y R₁₀ es"), el otro de R₉ y R₁₀ puede seleccionarse de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido-O-carbonilo, arilo C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido,

heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -T₄-Q₄.

Por ejemplo, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R₉ y R₁₀, el otro de R₉ y R₁₀ es H.

- 5 En los ejemplos que siguen, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R₁ y R₂ (por ejemplo, a través de la frase "uno de R₁ y R₂ es"), el otro de R₁ y R₂ puede seleccionarse de H y -T₁-Q₁.

Por ejemplo, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R₁ y R₂, el otro de R₁ y R₂ es H.

- 10 En los ejemplos que siguen, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R₄ y R₅ (por ejemplo, a través de la frase "uno de R₄ y R₅ es"), el otro de R₄ y R₅ puede seleccionarse de H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido-O-carbonilo, arilo C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -T₂-Q₂.

Por ejemplo, en los que se especifica la identidad de solamente uno de R₄ y R₅, el otro de R₄ y R₅ es H.

Por ejemplo, n es 0.

- 20 Por ejemplo, R_p es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, R_p es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, R_p es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, n es 0.

- 25 Por ejemplo, 1 es 0.

Por ejemplo, 1 es 1.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo no sustituido.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es bencilo sustituido o no sustituido.

- 30 Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, -NR₉R₁₀, -N⁺CR₁₁NR₉R₁₀, -NR₁₁C(O)R₉, -NR₁₁C(O)NR₉R₁₀, o -NR₁₁S(O)₂R₉, en donde:

- 35 R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido-O-carbonilo, arilo C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -T₄-Q₄;

R₁₁ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

T₄ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace; y

- 45 Q₄ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con uno o más halógenos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de flúor, cloro, bromo y yodo.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo).

- 5 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más fenoxi sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más $-NR_9R_{10}$.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más $-N=CR_{11}NR_9R_{10}$.

- 10 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más $-NR_{11}C(O)R_9$.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más $-NR_{11}S(O)_2R_9$.

- 15 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 sustituido con carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

- 20 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 sustituido con arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 sustituido y R_{11} es H.

- 25 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}S(O)_2R_9$ en el que R_9 es heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más $-NR_{11}C(O)R_9$.

- 30 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

- 35 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es alquilo C_1-C_6 sustituido con arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_{11} es H.

- 40 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)R_9$ en el que R_9 es carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{11} es H.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con uno o más $-NR_{11}C(O)NR_9R_{10}$.

Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)NR_9R_{10}$ en el que R_9 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_{10} y R_{11} son cada uno H.

- 45 Por ejemplo, uno de R_z y $R_{z'}$ es fenilo sustituido con $-NR_{11}C(O)NR_9R_{10}$ en el que R_9 es heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_{10}

y R₁₁ son cada uno H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₁₁C(O)NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₁₀ y R₁₁ son cada uno H.

- 5 Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₁₁C(O)NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido y R₁₀ y R₁₁ son cada uno H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₁₁C(O)NR₉R₁₀ en el que R₉ es carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido y R₁₀ y R₁₁ son cada uno H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₁₁C(O)NR₉R₁₀ en el que R₉ es alcoxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₁₀ y R₁₁ son cada uno H.

- 10 Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₁₁C(O)NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido con heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R₁₀ y R₁₁ son cada uno H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₁₀ es H.

- 15 Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido y R₁₀ es H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido con heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R₁₀ es H.

- 20 Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ no sustituido y R₁₀ es H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con -NR₉R₁₀ en el que R₉ es alquilo C₁-C₆ sustituido con heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R₁₀ es H.

Por ejemplo, uno de R_z y R_{z'} es fenilo sustituido con alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 25 Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es alqueno C₂-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

- 30 Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo.

- 35 Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es alcoxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo.

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es cicloalquilcarbonilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, y ciclohexilcarbonilo.

- 40 Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido-O-carbonilo, incluyendo pero sin limitarse a, ciclobutil-O-carbonilo, ciclopentil-O-carbonilo, y ciclohexil-O-carbonilo.

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, o fluoreno.

- 45 Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es fenilo o naftilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), heteroariloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), alcoxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido
- 50

(por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo), carboxilo, amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino), alquilcarbonilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, y t-butilcarbonilamino), alquilsufonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo), y alquilsufinilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsufinilo y etilsufinilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es heteroarilo seleccionados de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alquilcarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), o alcóxicarbonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo)), o heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo, y similar).

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo).

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, al menos uno de R₉ y R₁₀ es -T₄-Q₄.

Por ejemplo, R₁₁ es H.

Por ejemplo, R₁₁ es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, T₄ es un enlace.

Por ejemplo, T₄ es enlazador de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q₄ es H.

Por ejemplo, Q₄ es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, Q₄ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, o i-propiloxi.

Por ejemplo, Q₄ es fenoxi sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, Q₄ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

Por ejemplo, Q₄ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q₄ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está

opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q₄ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

- 5 Por ejemplo, Q₄ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

- 10 Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido seleccionados de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, triazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, y indolina, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido con 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S.

- 15 Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 4-piperidina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 4-piperidina sustituido.

- 20 Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 4-piperidina N-sustituido.

Por ejemplo, R_z y R_{z'}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros que está sustituido con -G'-R_{3'}, en donde:

G' es -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)NR₁₂-, o -(CH₂)_p-;

- 25 R_{3'} es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

- 30 R₁₂ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Por ejemplo, p es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, G' es -S(O)₂-.

Por ejemplo, G' es -C(O)-.

- 35 Por ejemplo, G' es -C(O)NR₁₂-.

Por ejemplo, G' es -(CH₂)_p.

Por ejemplo, R_{3'} es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, R_{3'} es bencilo sustituido o no sustituido.

- 40 Por ejemplo, R_{3'} es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

Por ejemplo, R_{3'} es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino), y alquilcarbonilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo,

- 45 sustituido (por ejemplo, fenoxi), amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino), y alquilcarbonilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo,

metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, y t-butilcarbonilamino).

- 5 Por ejemplo, R_3' es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizinilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R_3' es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

- 10 Por ejemplo, R_3' es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, G' es $-S(O)_2-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-S(O)_2-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G' es $-S(O)_2-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

- 15 Por ejemplo, G' es $-S(O)_2-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

Por ejemplo, G' es $-S(O)_2-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G' es $-C(O)-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

- 20 Por ejemplo, G' es $-C(O)-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

Por ejemplo, G' es $-C(O)-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)-$ y R_3' es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)NR_{12}-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)NR_{12}-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 25 Por ejemplo, G' es $-C(O)NR_{12}-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)NR_{12}-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

Por ejemplo, G' es $-C(O)NR_{12}-$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-C(O)NR_{12}-$ y R_3' es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-(CH_2)_p$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

- 30 Por ejemplo, G' es $-(CH_2)_p$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G' es $-(CH_2)_p$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-(CH_2)_p$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

Por ejemplo, G' es $-(CH_2)_p$ y R_3' es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G' es $-(CH_2)_p$ y R_3' es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

- 35 Por ejemplo, R_{12} es H.

Por ejemplo, R_{12} es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, al menos uno de R_1 y R_2 es $-T_1-Q_1$.

Por ejemplo, uno de R_1 y R_2 es $-T_1-Q_1$ y el otro es H.

- 40 Por ejemplo, ambos R_1 y R_2 son $-T_1-Q_1$.

Por ejemplo, R₁ y R₂ no son H.

Por ejemplo, T₁ es un enlace.

5 Por ejemplo, T₁ es enlazador de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q₁ es H.

Por ejemplo, Q₁ es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, Q₁ es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

10 Por ejemplo, Q₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, Q₁ es heteroalquilo C₁-C₆.

Por ejemplo, Q₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido.

15 Por ejemplo, Q₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, Q₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, Q₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido.

20 Por ejemplo, Q₁ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, o i-propiloxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q₁ es fenoxi sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, Q₁ es alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino.

25 Por ejemplo, Q₁ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino.

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

30 Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

35 Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con sustituido o no sustituido amino, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino).

40 Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con amino sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), Alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilo C₁-C₆ amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), o di-alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino)), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, piridinilmetilo y piridiniletilo), heterociclo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo,

piperazinilmetilo, piperaziniletilo, morfolinilmetilo, y morfoliniletilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo), o alquilsulfonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alcoxi C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo y yodo.

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alcoxi C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), o alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q₁ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), y alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo).

Por ejemplo, Q₁ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), alcoxicarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo), o arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo).

Por ejemplo, R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), carbonilo sustituido (por ejemplo, alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, y butilcarbonilo), alcoxicarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, y butoxycarbonilo), y carbonilo sustituido con arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), o heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo)).

Por ejemplo, T₃ es un enlace.

- 5 Por ejemplo, T₃ es enlazador de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q₃ es H.

Por ejemplo, Q₃ es flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 Por ejemplo, Q₃ es sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, Q₃ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

- 15 Por ejemplo, Q₃ es alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

Por ejemplo, Q₃ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

- 20 Por ejemplo, Q₃ es amino sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo)), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y butilamino), o di-alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y dibutilamino)), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, morfolinilmetilo, y morfoliniletilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₃ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

- 35 Por ejemplo, Q₃ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino), arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo), carbociclo C₃-C₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo), heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y similar), y heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y similar).

- 45 Por ejemplo, Q₃ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q₃ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

- 50 Por ejemplo, Q₃ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido.

- 5 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina 4-sustituido.

- 10 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un anillo de piperazina sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina N-sustituido.

- 15 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de morfolina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, triazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano, y indolina, y similar, y está opcionalmente sustituido.

- 20 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un heterociclo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de -T₅-Q₅, en donde:

T₅ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

- 25 Q₅ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -C(O)R₁₃; y

- 30 R₁₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, T₅ es un enlace.

Por ejemplo, T₅ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

- 35 Por ejemplo, Q₅ es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, Q₅ es alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

Por ejemplo, Q₅ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

- 40 Por ejemplo, Q₅ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

Por ejemplo, Q₅ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno).

- 45 Por ejemplo, Q₅ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizininilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está

opcionalmente sustituido con ciano, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), o alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno).

- 5 Por ejemplo, Q₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q₅ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo).

- 10 Por ejemplo, R₁₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, R₁₃ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, R₁₃ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

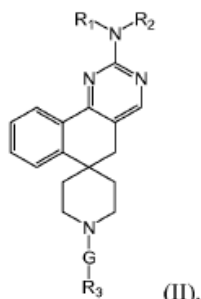
- 15 Por ejemplo, R₁₃ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

- 20 Por ejemplo, R₁₃ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R₁₃ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, cuando X es N, R₁ y R₂ son cada uno H, y n es 0, 1 no es 0.

- 25 La presente invención también proporciona los compuestos de fórmula II:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo,

en donde:

- 30 R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, -T₁-Q₁, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

G es -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)NR₆-, o -(CH₂)_m-, o un enlace;

- 35 R₃ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R₆ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

T₁ y T₃ son cada uno independientemente enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

- 40 Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxilo

- 5 C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, arilamino C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, o -C(O)NR₇R₈;
- R_7 y R_8 son cada uno independientemente -T₃-Q₃, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;
- 10 Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos
- 15 anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y
- m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
- Por ejemplo, al menos uno de R₁ y R₂ es
- Por ejemplo, uno de R₁ y R₂ es -T₁-Q₁ y el otro es H.
- Por ejemplo, ambos R₁ y R₂ son
- 20 Por ejemplo, T₁ es un enlace.
- Por ejemplo, T₁ es enlazador de alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.
- Por ejemplo, Q₁ es H.
- 25 Por ejemplo, Q₁ es flúor, cloro, bromo o yodo.
- Por ejemplo, Q₁ es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.
- Por ejemplo, Q_i es alquilo C_1-C_6 sustituido con un heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- 30 Por ejemplo, Q₁ es heteroalquilo C_1-C_6 .
- Por ejemplo, Q₁ es alquilo C_1-C_6 sustituido con un arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.
- Por ejemplo, Q₁ es alquilo C_1-C_6 sustituido con un heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- Por ejemplo, Q₁ es alquilo C_1-C_6 sustituido con un di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido.
- 35 Por ejemplo, Q₁ es alquilo C_1-C_6 sustituido con un carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido.
- Por ejemplo, Q₁ es alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, o i-propiloxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).
- Por ejemplo, Q₁ es fenoxi sustituido o no sustituido.
- 40 Por ejemplo, Q₁ es alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino.
- Por ejemplo, Q₁ es di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino.
- Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.
- 45 Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo),

alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con sustituido o no sustituido amino, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con amino sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), o di-alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino)), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, piridinilmetilo y piridiniletilo), heterociclo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, morfolinilmetilo, y morfoliniletilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo), o alquilsulfonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de Cl-C₆ alcoxi, que está opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo y yodo.

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de Cl-C₆ alcoxi, que está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), o alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q₁ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido

con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), y alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo).

Por ejemplo, Q₁ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), alcóxicarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, i-propiloxicarbonilo, butoxicarbonilo, y t-butoxicarbonilo), o arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo).

Por ejemplo, R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), carbonilo sustituido (por ejemplo, alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, y butilcarbonilo), alcóxicarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, y butoxicarbonilo), y carbonilo sustituido con arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), o heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo)).

Por ejemplo, T₃ es un enlace.

Por ejemplo, T₃ es enlazador de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q₃ es H.

Por ejemplo, Q₃ es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, Q₃ es sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, Q₃ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, Q₃ es alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

Por ejemplo, Q₃ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

Por ejemplo, Q₃ es amino sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo)), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y butilamino), o di-alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y dibutilamino)), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, piridinilmetilo y piridiniletilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, morfolinilmetilo, y morfoliniletilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₃ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

Por ejemplo, Q₃ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo,

- 5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino), arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo), carbociclo C₃-C₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo), heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y similar), y heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y similar).
- 10 Por ejemplo, Q₃ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.
- 15 Por ejemplo, Q₃ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.
- Por ejemplo, Q₃ es heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.
- 20 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido.
- Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido.
- 25 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido o no sustituido.
- Por ejemplo, R₁₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido.
- Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina 4-sustituido.
- 30 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina sustituido o no sustituido.
- Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina sustituido.
- Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina N-sustituido.
- 35 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de morfolina sustituido o no sustituido.
- Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, triazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano, y indolina, y similar, y está opcionalmente sustituido.
- 40 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de -T₅-Q₅, en donde:
- T₅ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;
- 45 Q₅ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -C(O)R₁₃; y
- 50 R₁₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, T_5 es un enlace.

Por ejemplo, T_5 es enlazador de alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, Q_5 es flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 Por ejemplo, Q_5 es alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

Por ejemplo, Q_5 es di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

Por ejemplo, Q_5 es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

- 10 Por ejemplo, Q_5 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno).

- 15 Por ejemplo, Q_5 es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con ciano, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), o alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno).

Por ejemplo, Q_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

- 25 Por ejemplo, Q_5 es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo).

Por ejemplo, R_{13} es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

- 30 Por ejemplo, R_{13} es alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, R_{13} es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

- 35 Por ejemplo, R_{13} es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R_{13} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

- 40 Por ejemplo, R_{13} es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, G es $-S(O)_2-$.

Por ejemplo, G es $-C(O)-$.

Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12}-$.

- 45 Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$.

Por ejemplo, m es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, R_3 es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, R_3 es bencilo sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R_3 es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

5 Por ejemplo, R_3 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), ariloxi C_6-C_{10} sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), amino, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino), di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino), y alquilcarbonilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, y t-butilcarbonilamino).

15 Por ejemplo, R_3 es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizinilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R_3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R_3 es heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

20 Por ejemplo, G es $-S(O)_{2-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-S(O)_{2-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G es $-S(O)_{2-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-S(O)_{2-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

Por ejemplo, G es $-S(O)_{2-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

25 Por ejemplo, G es $-C(O)-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-C(O)-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G es $-C(O)-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-C(O)-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

Por ejemplo, G es $-C(O)-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

30 Por ejemplo, G es $-C(O)-$ y R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

35 Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12-}$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-C(O)NR_{12-}$ y R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

40 Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con ciano.

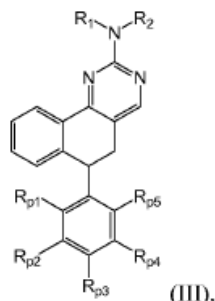
Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$ y R_3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, G es $-(CH_2)_p-$ y R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R_6 es H.

Por ejemplo, R_6 es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

La presente invención también proporciona los compuestos de fórmula III:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, $-NR_4R_5$, $-N^+CR_6NR_4R_5$, $-NR_6C(O)R_4$, $-NR_6C(O)NR_4R_5$, o $-NR_6S(O)_2R_4$;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, $-O$ -carbonilo, arilo C_6-C_{14} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido-alquilo C_1-C_6 , heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o $-T_2-Q_2$;

R_6 es H, o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

T_1 , T_2 y T_3 son cada uno independientemente enlazador de alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o un enlace;

Q_1 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, arilamino C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, o $-C(O)NR_7R_8$;

R_7 y R_8 son cada uno independientemente $-T_3-Q_3$, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

Q_2 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y

Q_3 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, al menos uno de R_1 y R_2 es

Por ejemplo, uno de R_1 y R_2 es $-T_1-Q_1$ y el otro es H.

Por ejemplo, ambos R_1 y R_2 son

Por ejemplo, T_1 es un enlace.

5 Por ejemplo, T_1 es enlazador de alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q_1 es H.

Por ejemplo, Q_1 es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, Q_1 es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

10 Por ejemplo, Q_1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, Q_1 es heteroalquilo C_1-C_6 .

Por ejemplo, Q_1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido.

15 Por ejemplo, Q_1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, Q_1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, Q_1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido.

20 Por ejemplo, Q_1 es alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, o i-propiloxi, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q_1 es fenoxi sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, Q_1 es alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino.

25 Por ejemplo, Q_1 es di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino.

Por ejemplo, Q_1 es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

30 Por ejemplo, Q_1 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), ariloxi C_6-C_{10} sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

35 Por ejemplo, Q_1 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con sustituido o no sustituido amino, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino).

40 Por ejemplo, Q_1 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con amino sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilo C_1-C_6 amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), o di-alquilamino C_1-C_6 (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino)), arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, piridinilmetilo y piridiniletilo), heterociclo sustituido o no sustituido-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo,

piperazinilmetilo, piperaziniletilo, morfolinilmetilo, y morfoliniletilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenil y naftilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo), o alquilsulfonilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, que está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alcoxi C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con flúor, cloro, bromo y yodo.

Por ejemplo, Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alcoxi C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₁ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), o alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

Por ejemplo, Q₁ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), y alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo).

Por ejemplo, Q₁ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), alcoxicarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, i-propiloxicarbonilo, butoxicarbonilo, y t-butoxicarbonilo), o arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo).

Por ejemplo, R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), carbonilo sustituido (por ejemplo, alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, y butilcarbonilo), alcoxicarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, y butoxicarbonilo), y carbonilo sustituido con arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, y quinoxalinilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), o heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo)).

Por ejemplo, T₃ es un enlace.

- 5 Por ejemplo, T₃ es enlazador de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q₃ es H.

Por ejemplo, Q₃ es flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 Por ejemplo, Q₃ es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, Q₃ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

- 15 Por ejemplo, Q₃ es alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

Por ejemplo, Q₃ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

- 20 Por ejemplo, Q₃ es amino sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo)), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi), alquilo C₁-C₆amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y butilamino), o di-alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y dibutilamino)), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, piridinilmetilo y piridiniletilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, piperaziniletilo, morfolinilmetilo, y morfoliniletilo), arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, piridilo), carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo), y heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, Q₃ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

- 35 Por ejemplo, Q₃ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino), arilo C₆-C₁₀ (por ejemplo, fenilo), carbociclo C₃-C₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo), heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y similar), y heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y similar).

- 45 Por ejemplo, Q₃ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q₃ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

- 50 Por ejemplo, Q₃ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido.

- 5 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina 4-sustituido.

- 10 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina N-sustituido.

- 15 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de morfolina sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma un heterociclo seleccionado de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, triazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano, y indolina, y similar, y está opcionalmente sustituido.

- 20 Por ejemplo, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de -T₅-Q₅, en donde:

T₅ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

- 25 Q₅ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o -C(O)R₁₃; y

- 30 R₁₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Por ejemplo, T₅ es un enlace.

Por ejemplo, T₅ es enlazador de alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

- 35 Por ejemplo, Q₅ es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, Q₅ es alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

Por ejemplo, Q₅ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

- 40 Por ejemplo, Q₅ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

Por ejemplo, Q₅ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno).

- 45 Por ejemplo, Q₅ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizininilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está

opcionalmente sustituido con ciano, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), o alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno).

- 5 Por ejemplo, Q₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q₅ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo).

- 10 Por ejemplo, R₁₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, R₁₃ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, R₁₃ es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

- 15 Por ejemplo, R₁₃ es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

- 20 Por ejemplo, R₁₃ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R₁₃ es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, todos R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son H.

- 25 Por ejemplo, cuatro de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son H.

Por ejemplo, tres de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son H.

Por ejemplo, dos de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son H.

Por ejemplo, uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es H.

Por ejemplo, R_{p1}, R_{p2}, R_{p4} y R_{p5} son H.

- 30 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es flúor, cloro, bromo o yodo.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es alquilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo).

- 35 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es fenoxi sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es -NR₄R₅.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es -N=CR₆NR₄R₅.

- 40 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es -NR₆C(O)R₄.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es -NR₆C(O)R₄ en el que R₄ es arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido y R₆ es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es -NR₆S(O)₂R₄.

- 45 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} es -NR₆S(O)₂R₄ en el que R₄ es arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido y R₆ es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6S(O)_2R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6S(O)_2R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido y R_6 es H.

- 5 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6S(O)_2R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6S(O)_2R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 no sustituido y R_6 es H.

- 10 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6S(O)_2R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6S(O)_2R_4$ en el que R_4 es heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_6 es H.

- 15 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)R_4$ en el que R_4 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)R_4$ en el que R_4 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_6 es H.

- 20 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)R_4$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)R_4$ en el que R_4 es heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_6 es H.

- 25 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)R_4$ en el que R_4 es carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido y R_6 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_5 y R_6 son cada uno H.

- 30 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_5 y R_6 son cada uno H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_5 y R_6 son cada uno H.

- 35 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_5 y R_6 son cada uno H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido y R_5 y R_6 son cada uno H.

- 40 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es alcóxicarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_5 y R_6 son cada uno H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_6C(O)NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_5 y R_6 son cada uno H.

- 45 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y R_5 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y R_5 es H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido con

heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_5 es H.

Por ejemplo, uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_4R_5$ en el que R_4 es alquilo C_1-C_6 no sustituido y R_5 es H.

- 5 Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es $-NR_4R_5$ en el que R_4 es Alquilo C_1-C_6 sustituido con heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y R_5 es H.

Por ejemplo, uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 10 Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es alqueno C_2-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

- 15 Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es alquilcarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo.

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es alcoxycarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo.

- 20 Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es cicloalquilcarbonilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, y ciclohexilcarbonilo.

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido-O-carbonilo, incluyendo pero sin limitarse a, ciclobutil-O-carbonilo, ciclopentil-O-carbonilo, y ciclohexil-O-carbonilo.

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es sustituido o no sustituido fenilo, naftilo, o fluoreno.

- 25 Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es fenilo o naftilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C_1-C_6 ,
30 alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), ariloxi C_6-C_{10} sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxi), heteroariloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), alcoxycarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo),
35 carboxilo, amino, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino y i-propilamino), di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino y di-i-propilamino), alquilcarbonilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, y t-butilcarbonilamino),
40 alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilsulfonilo y etilsulfonilo), arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenil), heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

- 45 Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), arilo C_6-C_{10} (por ejemplo, fenilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), alquilcarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, butilcarbonilo, y t-butilcarbonilo), o
50 alcoxycarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, i-

propiloxycarbonilo, butoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo)), o heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo, y similar).

- 5 Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido con arilo C_6-C_{10} (por ejemplo, fenilo).

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, al menos uno de R_4 y R_5 es $-T_2-Q_2$.

- 10 Por ejemplo, R_6 es H.

Por ejemplo, R_6 es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, T_2 es un enlace.

- 15 Por ejemplo, T_2 es enlazador de alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q_2 es H.

Por ejemplo, Q_2 es alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

- 20 Por ejemplo, Q_2 es alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, o i-propiloxi.

Por ejemplo, Q_2 es fenoxi sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, Q_2 es fenilo sustituido o no sustituido o naftilo.

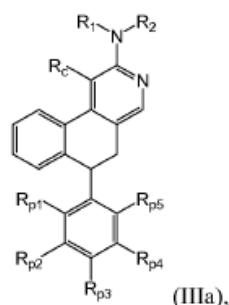
- 25 Por ejemplo, Q_2 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido-Alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), y alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

- 30 Por ejemplo, Q_2 es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi).

- 35 Por ejemplo, Q_2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q_2 es heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

La presente invención también proporciona los compuestos de fórmula IIIa:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo,

en donde:

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, $-NR_4R_5$, $-N^+CR_6NR_4R_5$, $-NR_6C(O)R_4$, $-NR_6C(O)NR_4R_5$, o $-NR_6S(O)_2R_4$;

10 R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2 - C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, $-O$ -carbonilo, arilo C_6 - C_{14} sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, alquilo C_1 - C_6 , heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o $-T_2-Q_2$;

15 R_6 es H, o alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido;

T_1 , T_2 y T_3 son cada uno independientemente enlazador de alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, o un enlace;

20 Q_1 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, arilamino C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, arilamino C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, alquilamino C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, o $-C(O)NR_7R_8$;

25 R_7 y R_8 son cada uno independientemente $-T_3-Q_3$, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

30 Q_2 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 Q_3 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido amino, alquilamino C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_c es H, ciano, halógeno, $-C(O)NR_{14}R_{15}$; y

R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente H, o alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido.

40 Por ejemplo, R_1 y R_2 son ambos H.

Por ejemplo, al menos uno de R_1 y R_2 es $-T_1-Q_1$.

Por ejemplo, T_1 es un enlace.

45 Por ejemplo, T_1 es enlazador de alquilo C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q_1 es $-C(O)OR_7$.

Por ejemplo, R_7 es $-T_3-Q_3$,

Por ejemplo, T_3 es un enlace.

50 Por ejemplo, T_3 es enlazador de alquilo C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, 1-etiletilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo,

1-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Por ejemplo, Q_3 es H.

Por ejemplo, Q_3 es flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 Por ejemplo, Q_3 es sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_6 ramificado o de cadena lineal, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

Por ejemplo, Q_3 es alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi.

Por ejemplo, Q_3 es alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino.

- 10 Por ejemplo, Q_3 es di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido incluyendo, pero sin limitarse a dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.

Por ejemplo, Q_3 es fenilo no sustituido.

- 15 Por ejemplo, Q_3 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno), alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, y i-propiloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, y i-propilamino), di-alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino), arilo C_6-C_{10} (por ejemplo, fenil), Carbociclo C_3-C_{10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo), heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y similar), y heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y similar).

- 25 Por ejemplo, Q_3 es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de metilo, t-butilo, trifluometilo, metoxi, flúor, cloro, y bromo.

Por ejemplo, Q_3 es naftilo no sustituido.

Por ejemplo, Q_3 es dihidroindenilo no sustituido.

- 30 Por ejemplo, Q_3 es heteroarilo seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, deazapurinilo, indolizínilo, imidazoltiazolilo, quinoxalinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q_3 es heteroarilo seleccionado de benzotienilo, indolilo, y piridinilo, y está opcionalmente sustituido.

- 35 Por ejemplo, Q_3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, Q_3 es ciclopentilo.

Por ejemplo, Q_3 es heterociclo seleccionados de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo, y similar, y está opcionalmente sustituido.

- 40 Por ejemplo, Q_c es piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, R_{c3} es H.

Por ejemplo, R_{c3} es ciano.

Por ejemplo, R_{c3} es halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Por ejemplo, R_{c3} es bromo.

- 45 Por ejemplo, R_{c3} es $-C(O)NR_{14}R_{15}$.

Por ejemplo, R_{14} y R_{15} son ambos H.

Por ejemplo, al menos uno de R_{14} y R_{15} es alquilo C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, todos R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son H.

5 Por ejemplo, cuatro de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son H.

Por ejemplo, tres de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son H.

Por ejemplo, dos de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son H.

Por ejemplo, uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es H.

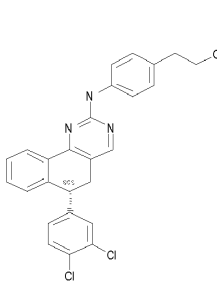
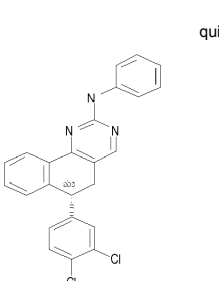
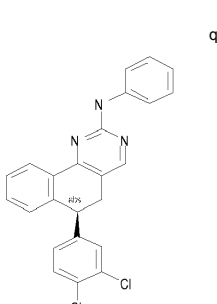
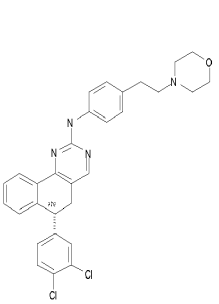
Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es flúor, cloro, bromo o yodo.

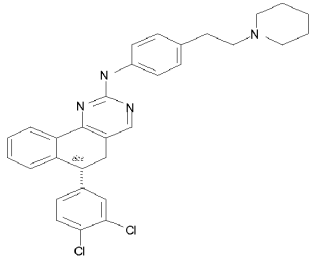
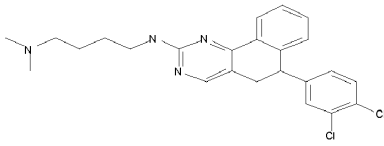
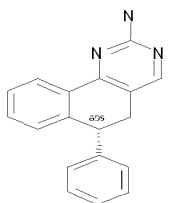
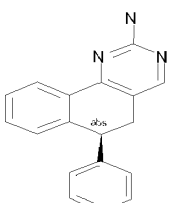
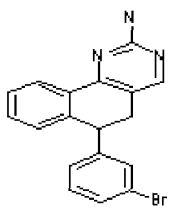
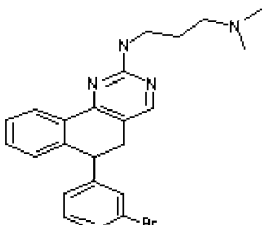
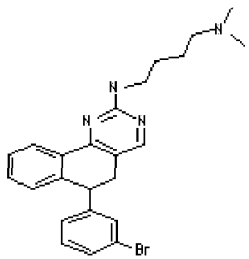
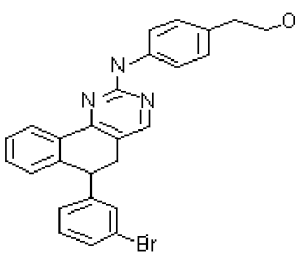
10 Por ejemplo, dos de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente flúor, cloro, bromo o yodo.

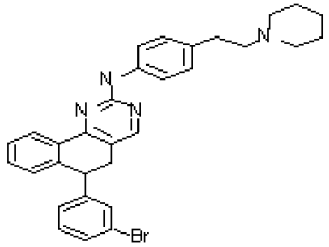
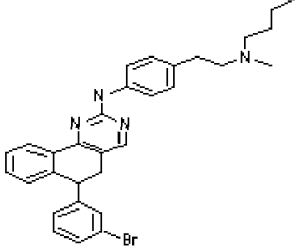
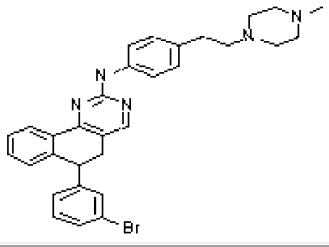
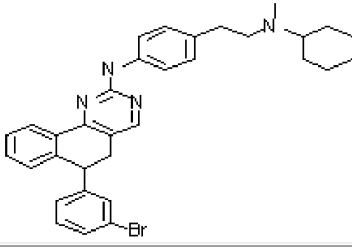
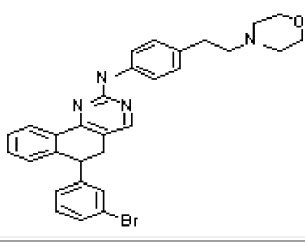
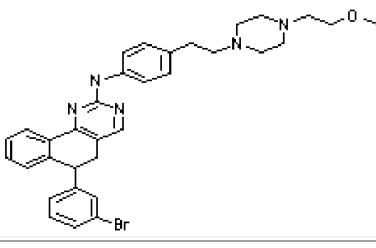
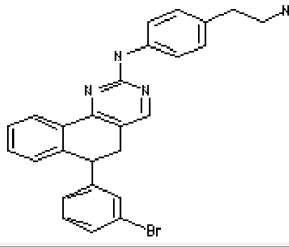
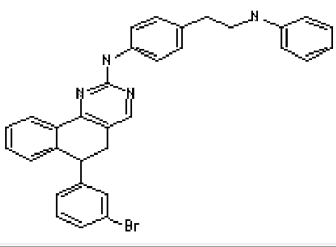
Por ejemplo, al menos uno de R_{p1} , R_{p2} , R_{p3} , R_{p4} y R_{p5} es alquilo C_1 - C_6 ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido, incluyendo pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo).

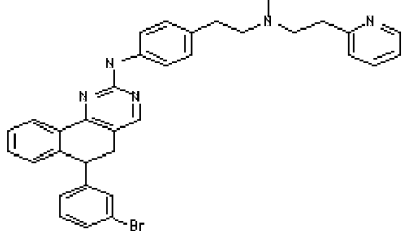
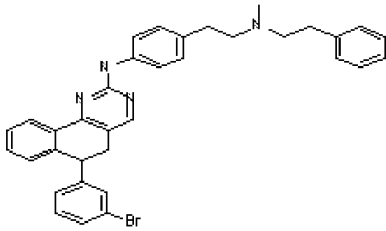
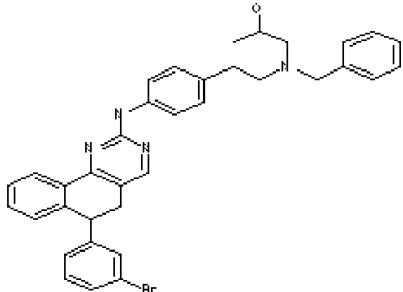
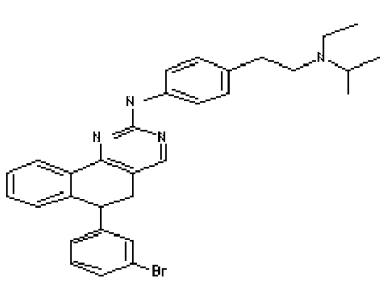
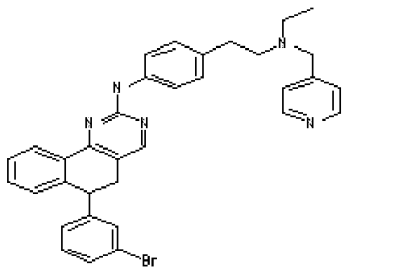
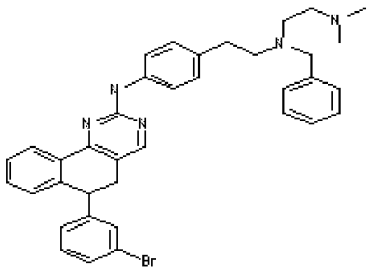
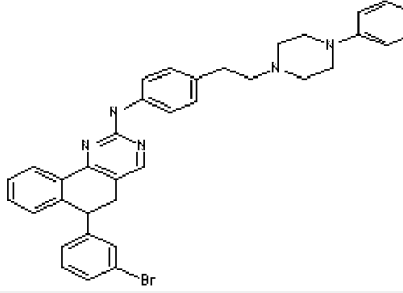
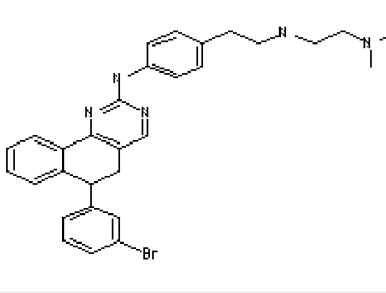
15 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos detallados en las Tablas 1-3.

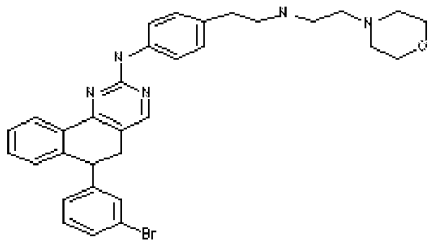
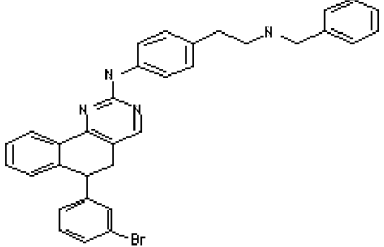
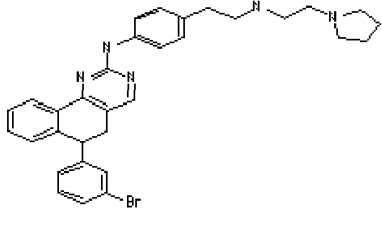
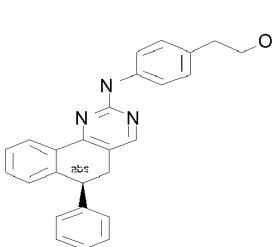
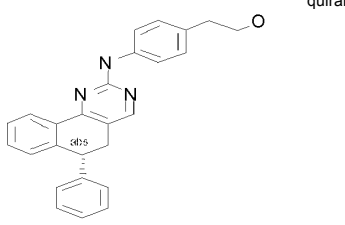
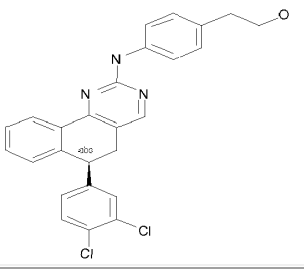
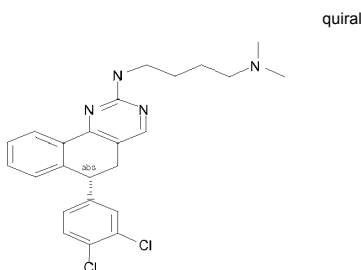
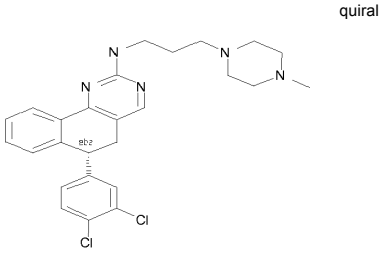
Tabla 1

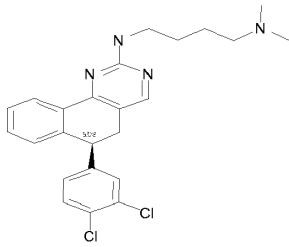
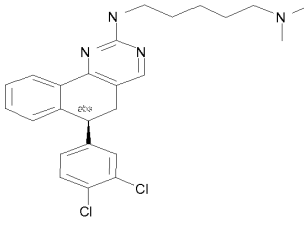
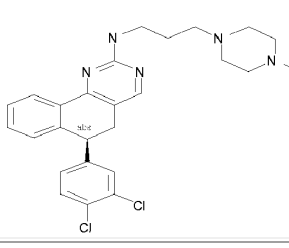
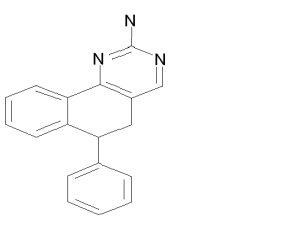
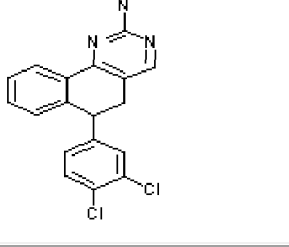
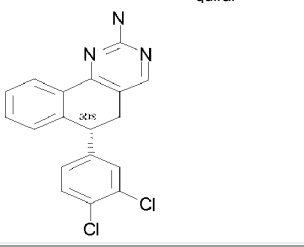
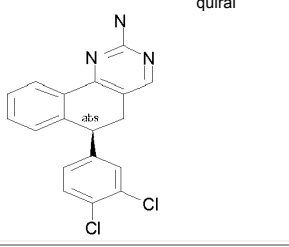
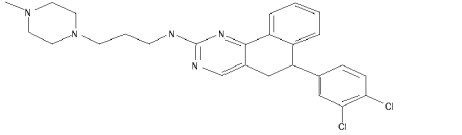
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
2-(4-(((6R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	1	(6R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	2
			
(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	3	(6R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-morfolin-4-iletil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	4
			
(6R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-iletil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	5	N'-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilbutano-1,4-diamina	6

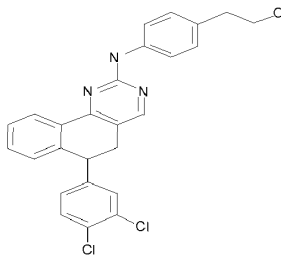
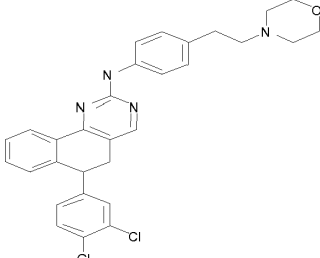
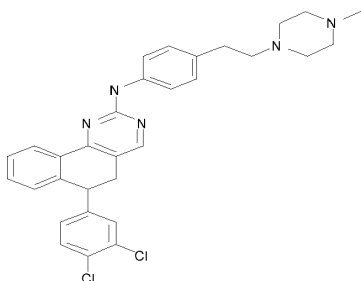
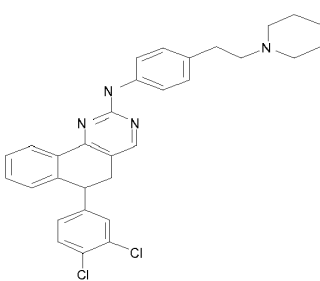
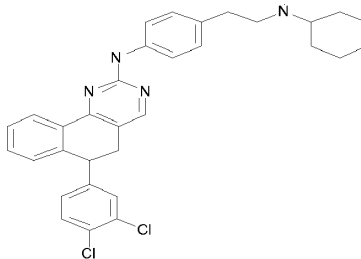
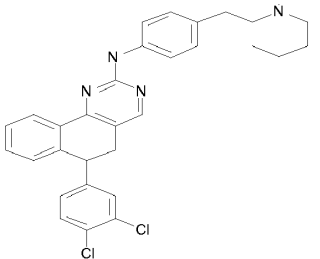
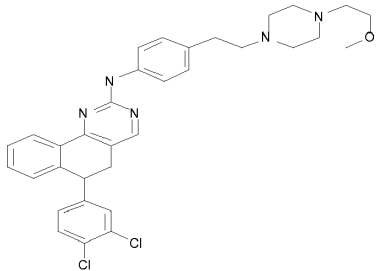
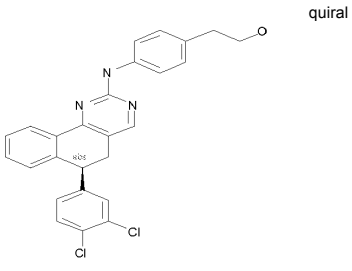
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
quiral 			
(6R)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	7	(6S)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	8
quiral 		quiral 	
6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	9	N'-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpropano-1,3 -diamina	10
			
N'-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilbutano-1,4-diamina	11	2-(4-((6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	12
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-iletil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	13	6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	14

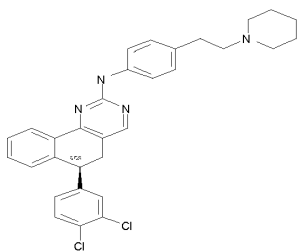
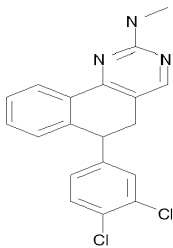
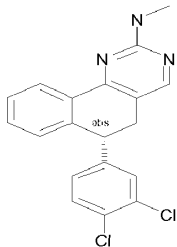
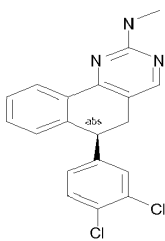
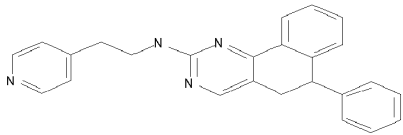
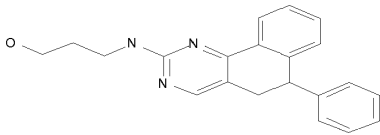
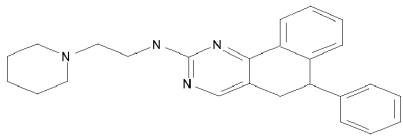
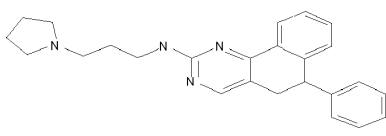
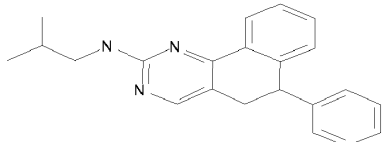
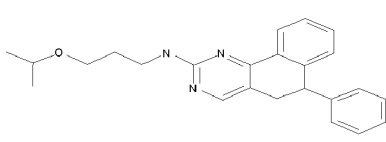
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	15	6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	16
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(morfolin-4-ilet)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	17	6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	18
			
N-(4-(2-aminoetil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	19	N-(4-(2-anilinoetil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	20
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(metil(2-piridin-2-ilet)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	21	6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(metil(2-fenilet)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	22

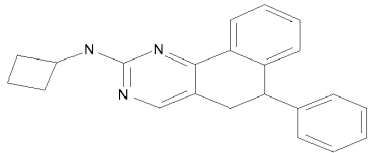
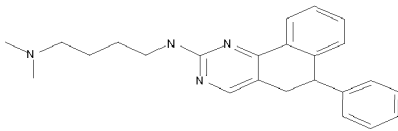
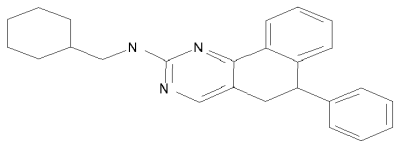
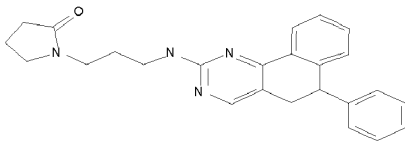
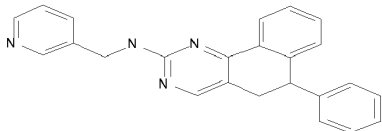
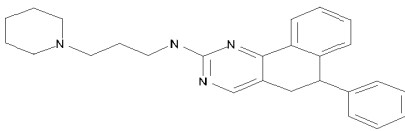
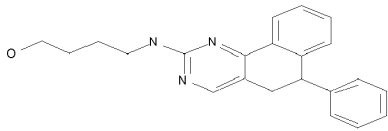
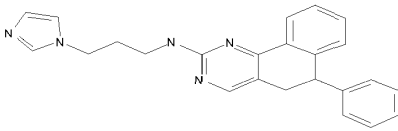
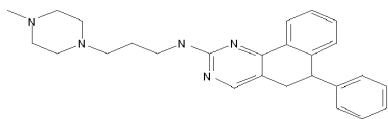
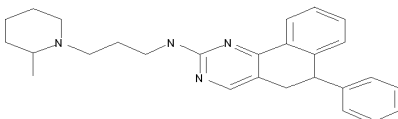
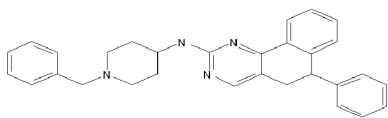
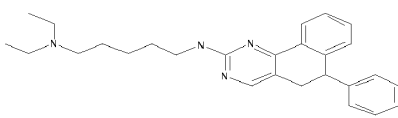
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
1-(bencil(2-(4-((6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etil)amino)propan-2-ol	23	6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(etil(isopropil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	24
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(etil(piridin-4-ilmetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	25	N-bencil-N-(2-(4-((6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etil)-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina	26
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	27	N'-(2-(4-((6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etil)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina	28
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-((2-morfolin-4-iletil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	29	N-(4-(2-(bencilamino)etil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	30

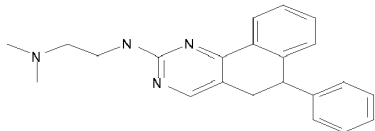
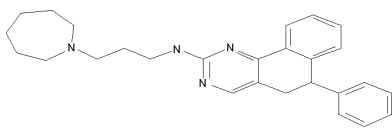
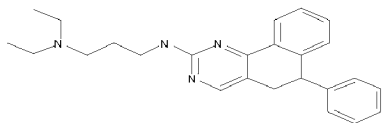
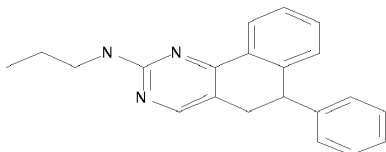
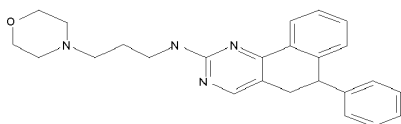
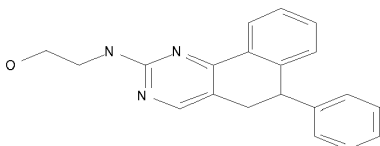
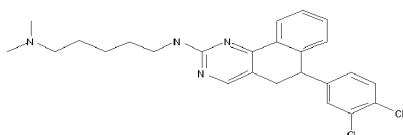
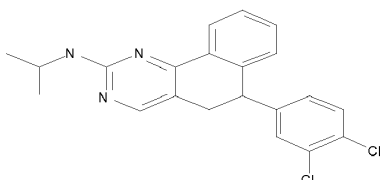
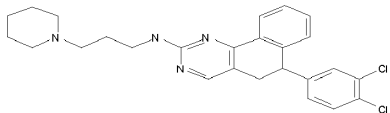
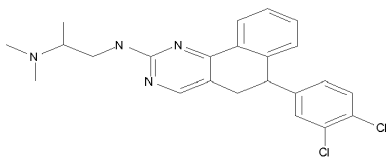
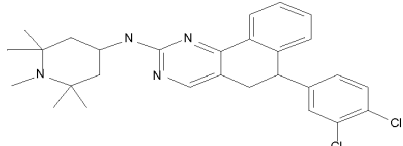
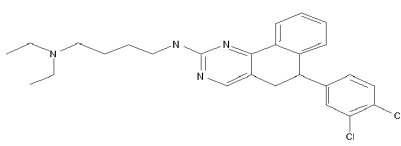
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-((2-pirrolidin-1-iletil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	31	2-(4-(((6S)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	32
		 quiral	
2-(4-(((6R)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	33	2-(4-(((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	34
 quiral		 Chiral	
N'-((6R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilbutano-1,4-diamina	35	(6R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	36
 quiral		 quiral	
N'-((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilbutano-1,4-diamina	37	N'-((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpentano-1,5-diamina	38

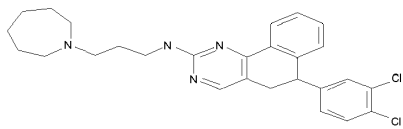
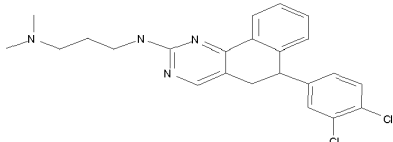
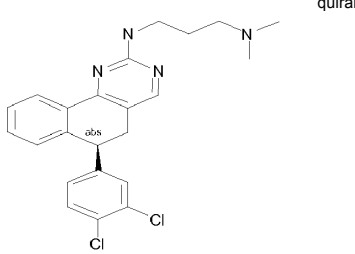
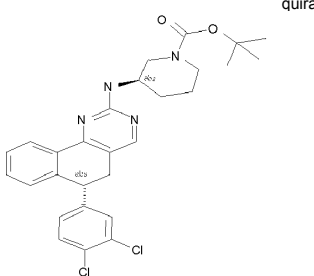
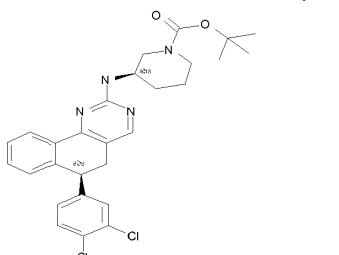
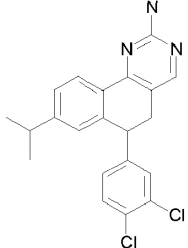
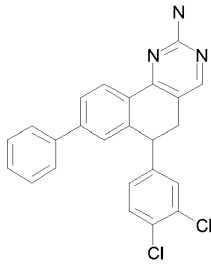
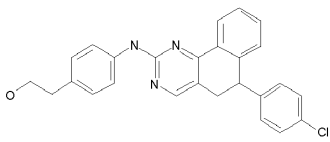
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
 quiral		 quiral	
(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	39	6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	40
 quiral			
6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	41	(6R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	42
		 quiral	
(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	43	6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	44
 quiral			
2-(4-((6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	45	6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-morfolin-4-iletil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	46

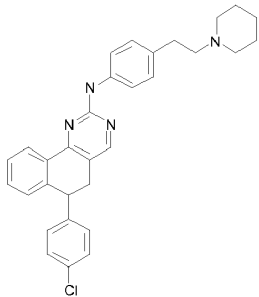
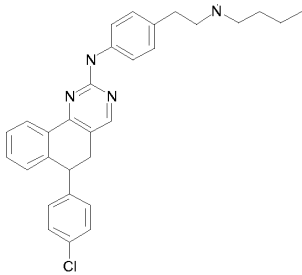
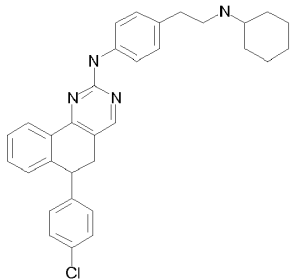
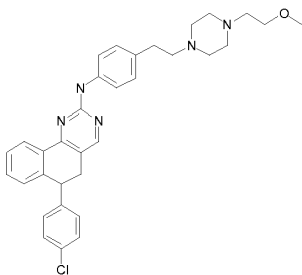
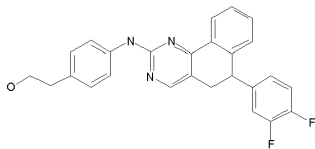
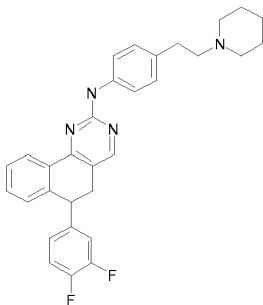
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	47	6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-ilet)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	48
			
N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	49	N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	50
			
6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	51	2-(4-(((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	52
			
(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-ilet)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	53	6-(3,4-diclorofenil)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	54

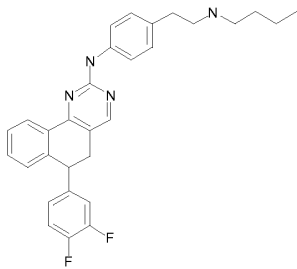
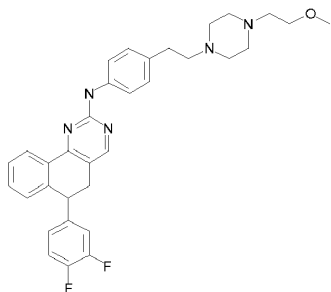
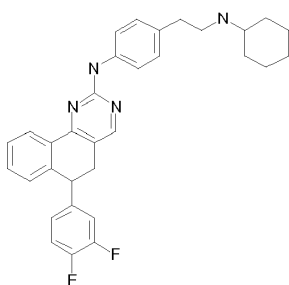
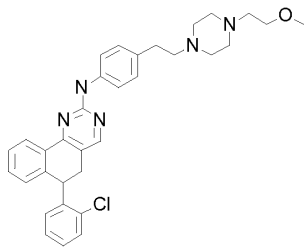
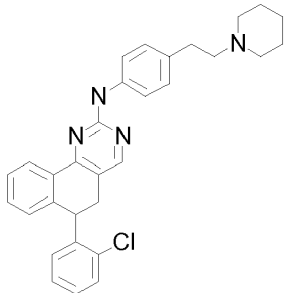
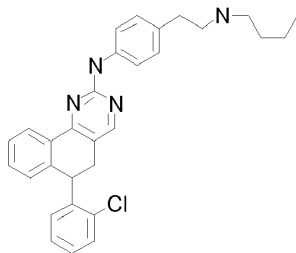
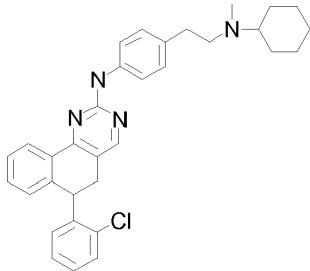
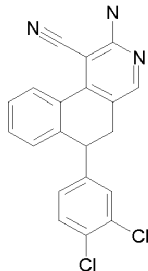
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
(6R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	55	(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	56
			
6-fenil-N-(2-piridin-4-iletil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	57	3-((6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)propan-1-ol	58
			
6-fenil-N-(2-piperidin-1-iletil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	59	6-fenil-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	60
			
N-isobutil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	61	N-(3-isopropoxipropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	62
			
N-ciclobutil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	63	N,N-dimetil-N'-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)butano-1,4-diamina	64

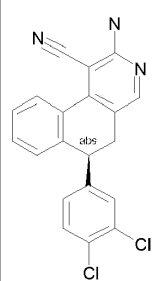
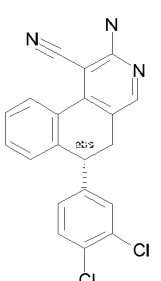
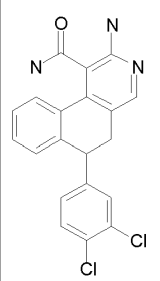
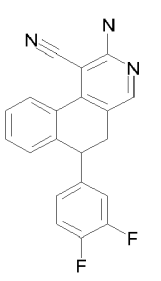
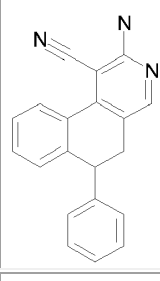
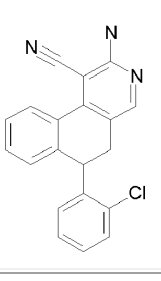
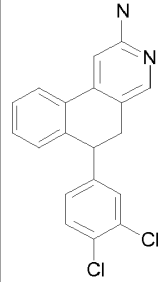
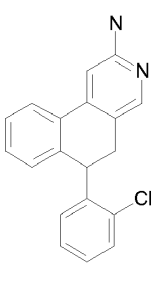
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
N-(ciclohexilmetil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	65	1-(3-((6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)propil)pirrolidin-2-ona	66
			
6-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	67	6-fenil-N-(3-piperidin-1-ilpropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	68
			
4-((6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)butan-1-ol	69	N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	70
			
N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	71	N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	72
			
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	73	N,N-dietil-N'-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)pentano-1,5-diamina	74
			
N,N-dimetil-N'-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)etano-1,2-diamina	75	N-(3-azepan-1-ilpropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	76

Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
N,N-dietil-N'-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)propano-1,3-diamina	77	6-fenil-N-propil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	78
			
N-(3-morfolin-4-ilpropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	79	2-((6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)etanol	80
			
N'-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpentano-1,5-diamina	81	6-(3,4-diclorofenil)-N-isopropil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	82
			
6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-piperidin-1-ilpropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	83	N'-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpropano-1,2-diamina	84
			
6-(3,4-diclorofenil)-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	85	N'-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dietilbutano-1,4-diamina	86
			

Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
N-(3-azepan-1-ilpropil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	87	N'-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina	88
			
N'-((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N,N-dimetilpropano-1,3 -diamina	89	terc-butil-(3R)-3-(((6R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato	90
			
terc-butil-(3R)-3-(((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)piperidina-1-carboxilato	91	6-(3,4-diclorofenil)-8-isopropil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	92
			
6-(3,4-diclorofenil)-8-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	93	2-((6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	94
			
6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-ilet)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	95	N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	96

Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	97	6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	98
			
2-(4-((6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	99	6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-ilet)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	100
			
N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	101	6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	102

Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	103	6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	104
			
6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-ilet)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	105	N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	106
			
N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	107	2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo	108
			
(S)-2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo	109	(R)-2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo	110

Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
quiral 		quiral 	
2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carboxamida 	111	2-amino-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo 	112
2-amino-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo 		2-amino-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo 	114
	113		
6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina 	115	6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina 	116
6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina	117	6-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina	118

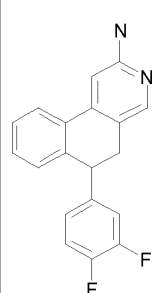
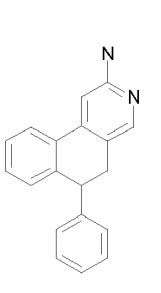
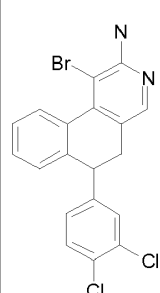
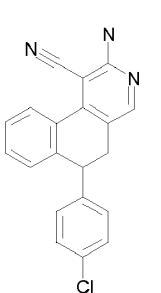
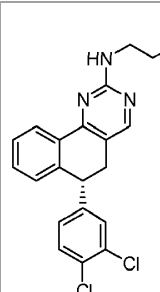
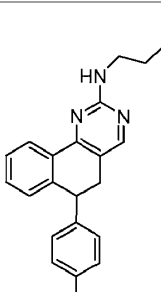
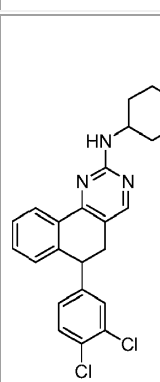
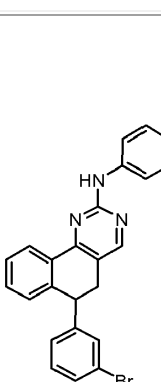
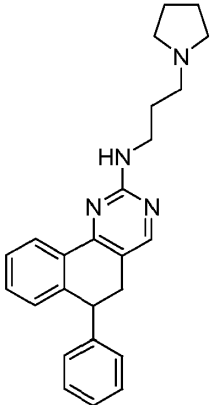
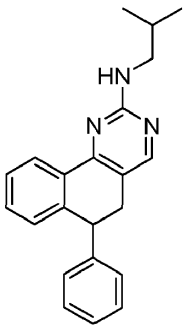
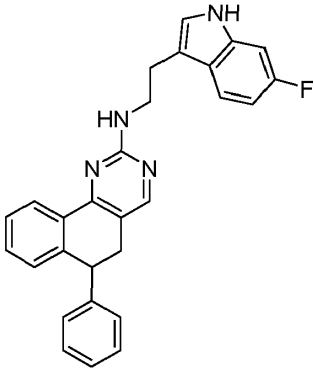
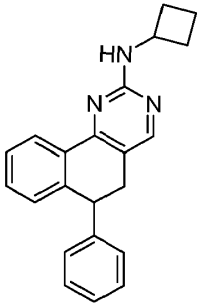
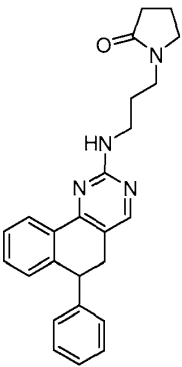
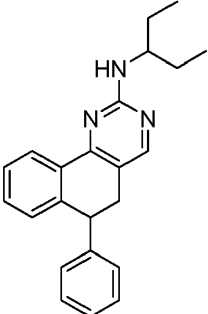
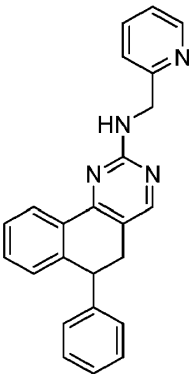
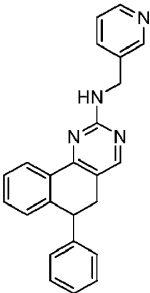
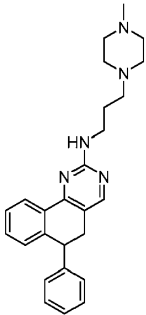
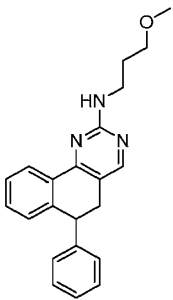
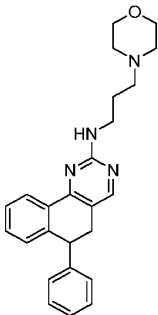
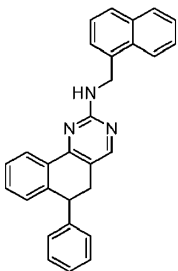
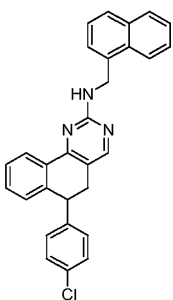
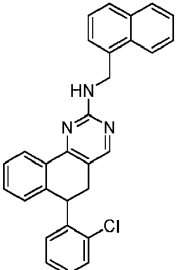
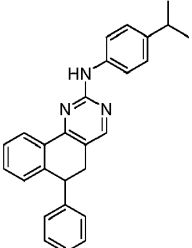
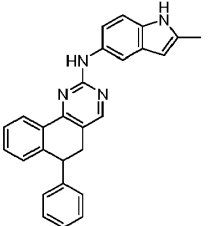
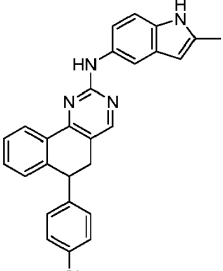
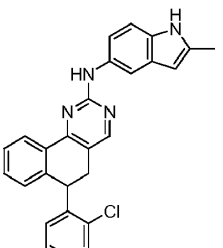
Nombre y estructura	Comp. No.	Nombre y estructura	Comp. No.
			
1-bromo-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina	119	2-amino-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo	120
			
(R)-N-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina	121	6-(4-fluorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	122
			
4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de <i>terc-butilo</i>	123	N-(4-(2-(bis(2-metoxietil)amino)etil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	124
			

Tabla 2

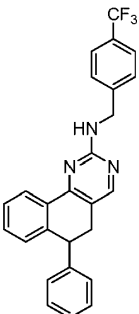
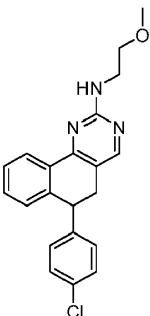
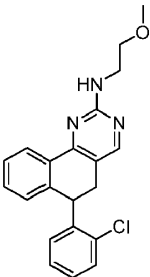
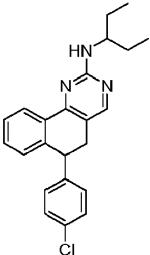
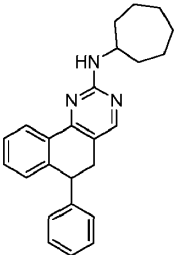
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
125		6-fenil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	385
126		N-isobutil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	330
127		N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	435
128		N-ciclobutil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	328

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
129		1-(3-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona	399
130		N-(pentan-3-il)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	344
131		6-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	365
132		6-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	365

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
133		N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	414
134		N-(3-metoxipropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	346
135		N-(3-morfolinopropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	401
136		N-(naftalen-1-ilmetil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	414
137		6-(4-clorofenil)-N-(naftalen-1-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	448

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
138		6-(2-clorofenil)-N-(naftalen-1-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	448
139		N-(4-isopropilfenil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	392
140		N-(2-metil-1H-indol-5-il)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	403
141		6-(4-clorofenil)-N-(2-metil-1H-indol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	437
142		6-(2-clorofenil)-N-(2-metil-1H-indol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	437

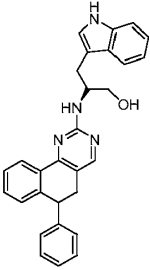
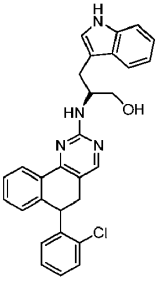
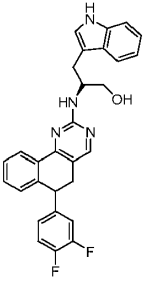
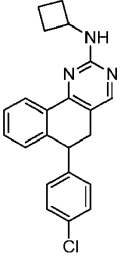
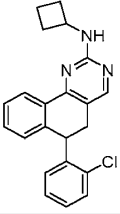
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
143		N1,N1-dimetil-N3-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)propano-1,3-diamina	359
144		N-fenetil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	378
145		6-(4-clorofenil)-N-fenetil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
146		6-(2-clorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	399
147		6-(2-clorofenil)-N-(4-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	466

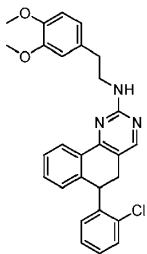
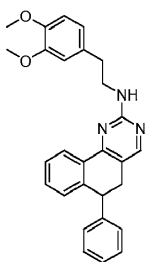
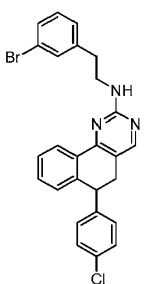
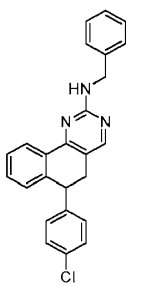
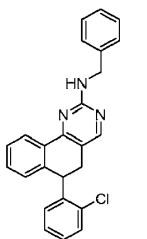
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
148		6-fenil-N-(4-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	432
149		6-(4-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	366
150		6-(2-clorofenil)-N-(2-metoxietil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	366
151		6-(4-clorofenil)-N-(pentan-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	378
152		N-cicloheptil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	370

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
153		1-(3-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona	433
154		6-(4-clorofenil)-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	465
155		6-(2-clorofenil)-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	465
156		6-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	467
157		N1-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3-dietilpropano-1,3-diamina	421

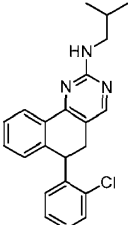
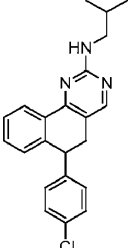
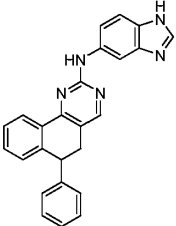
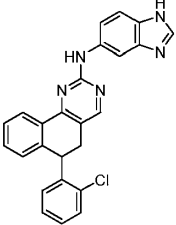
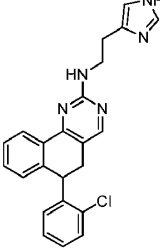
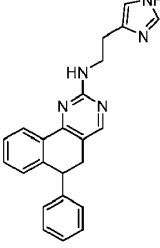
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
158		N1-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3-dietilpropano-1,3-diamina	421
159		6-(4-clorofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	419
160		6-(2-clorofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	419
161		6-(3,4-difluorofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	421
162		N-(4-terc-butilfenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	444

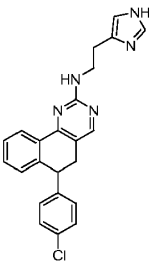
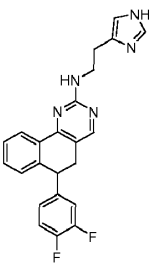
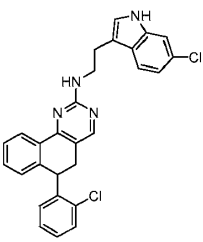
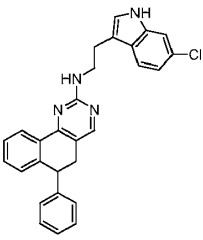
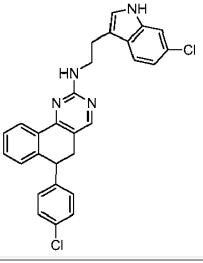
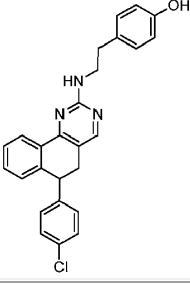
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
163		N-(4-terc-butilfenil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	440
164		6-(4-clorofenil)-N-(3-metoxipropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	380
165		N-ciclohexil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	356
166		6-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	390
167		6-(2-clorofenil)-N-ciclohexil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	390
168		(2R)-2-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ol	481

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
169		(2R)-3-(1H-indol-3-yl)-2-(6-phenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propan-1-ol	447
170		(2R)-2-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ol	481
171		(2R)-2-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ol	483
172		6-(4-clorofenil)-N-ciclobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	362
173		6-(2-clorofenil)-N-ciclobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	362

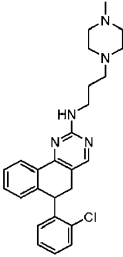
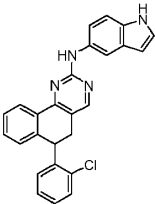
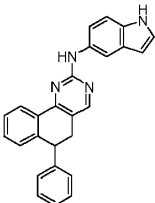
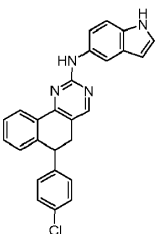
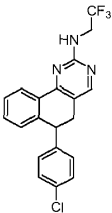
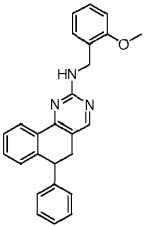
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
174		6-(2-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenetil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina	472
175		N-(3,4-dimetoxifenetil)-6-fenil-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina	472
176		N-(3-bromofenetil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina	491
177		N-bencil-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina	398
178		N-bencil-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina	398

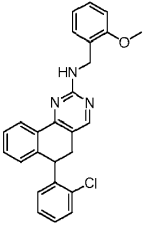
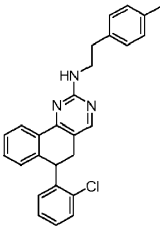
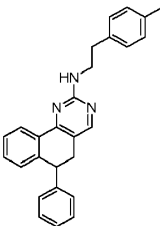
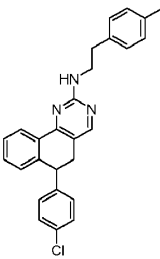
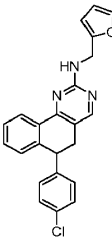
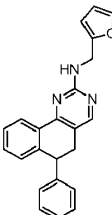
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
179		6-(2-clorofenil)-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	469
180		6-(4-clorofenil)-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	469
181		6-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	471
182		6-(4-clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	428
183		6-(2-clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	428

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
184		6-(2-clorofenil)-N-isobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	364
185		6-(4-clorofenil)-N-isobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	364
186		N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	390
187		N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	424
188		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	402
189		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	368

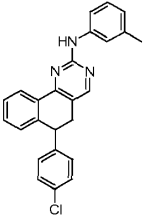
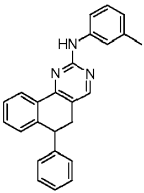
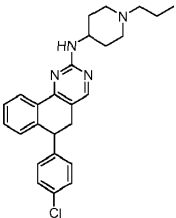
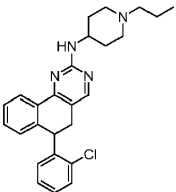
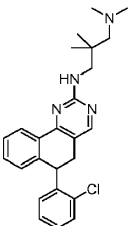
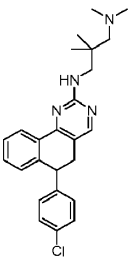
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
190		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	402
191		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	404
192		N-(2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	485
193		N-(2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	451
194		N-(2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	485
195		4-(2-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etil)fenol	428

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
196		4-(2-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etil)fenol	394
197		4-(2-(6-(2-ehlorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etil)fenol	428
198		6-(2-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	458
199		N-(3,4-dimetoxibencil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	424
200		6-(4-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	458
201		6-(4-clorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	448

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
202		6-(2-clorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	448
203		6-(2-clorofenil)-N-(1H-indol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	423
204		N-(1H-indol-5-il)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	390
205		6-(4-fluorofenil)-N-(1H-indol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	423
206		6-(4-clorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	390
207		N-(2-metoxibencil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	394

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
208		6-(2-clorofenil)-N-(2-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	428
209		6-(2-clorofenil)-N-(4-metilfenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	426
210		N-(4-metilfenetil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	392
211		6-(4-clorofenil)-N-(4-metilfenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	426
212		6-(4-clorofenil)-N-(furan-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	388
213		N-(furan-2-ilmetil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	354

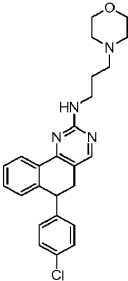
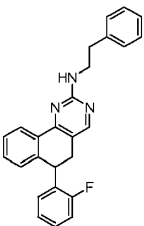
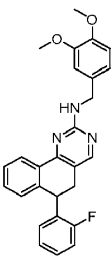
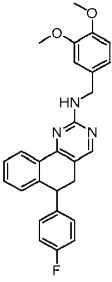
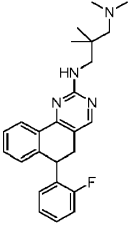
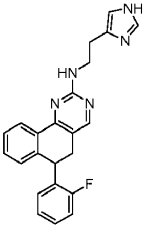
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
214		6-(2-clorofenil)-N-(furan-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	388
215		6-(2-clorofenil)-N-((5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	467
216		N-((5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	433
217		6-(2-clorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	399
218		6-(4-clorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	399
219		6-(3,4-difluorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	401

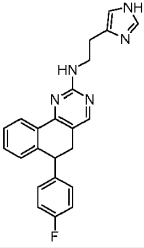
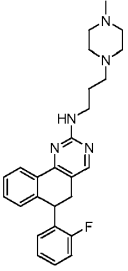
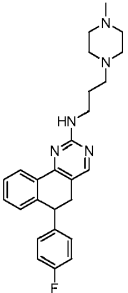
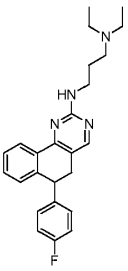
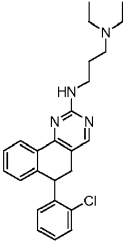
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
220		6-(4-clorofenil)-N-m-tolil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	398
221		6-fenil-N-m-tolil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	364
222		6-(4-clorofenil)-N-(1-propilpiperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	433
223		6-(2-clorofenil)-N-(1-propilpiperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	433
224		N1-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina	421
225		N1-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina	421

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
226		6-(4-clorofenil)-N-(4-(furan-2-ilmetoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	480
227		N-(4-(furan-2-ilmetoxi)fenil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	446
228		6-(2-clorofenil)-N-(4-(furan-2-ilmetoxi)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	480
229		(2R)-1-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propan-2-ol	366
230		(2R)-1-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propan-2-ol	366
231		6-(2-clorofenil)-N-(4-metoxifenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	442

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
232		6-(4-clorofenil)-N-(4-metoxifenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2 -amina	442
233		6-(2-clorofenil)-N-(4-metoxifenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	442
234		4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	491
235		4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	491
236		4-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	457
237		N1-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina	393

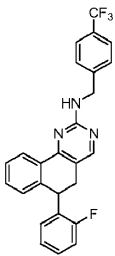
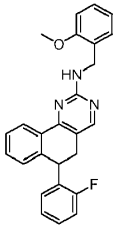
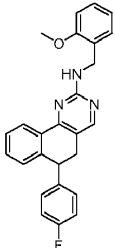
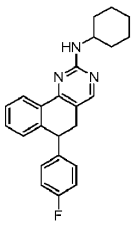
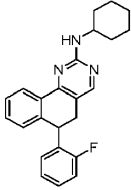
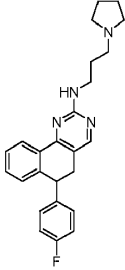
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
238		N1-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina	395
239		N1-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina	393
240		6-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxipropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	364
241		6-(2-fluorofenil)-N-(3-metoxipropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	364
242		6-(2-clorofenil)-N-(3-morfolinopropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	435
243		6-(3,4-difluorofenil)-N-(3-morfolinopropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	437

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
244		6-(4-clorofenil)-N-(3-morfolinopropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	434
245		6-(2-fluorofenil)-N-fenetil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	496
246		N-(3,4-dimetoxibencil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	442
247		N-(3,4-dimetoxibencil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	442
248		N1-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina	405
249		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	386

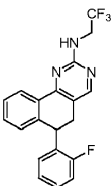
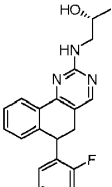
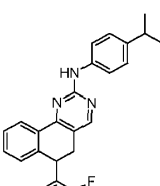
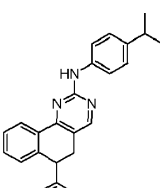
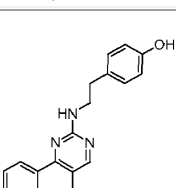
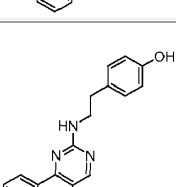
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
250		N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	386
251		6-(2-fluorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	432
252		6-(4-fluorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	432
253		N1,N1-dietil-N3-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)propano-1,3-diamina	405
254		N1-(6-(2-ehlorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N3,N3-dietilpropano-1,3-diamina	405

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
255		6-(2-fluorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	383
256		6-(4-fluorofenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	383
257		N-bencil-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	382
258		N-bencil-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	382
259		N-ciclobutil-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	346
260		N-ciclobutil-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	346

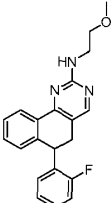
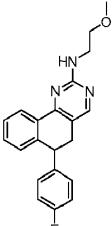
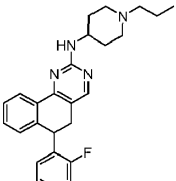
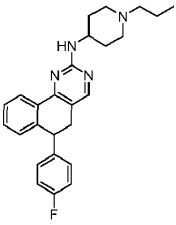
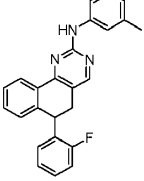
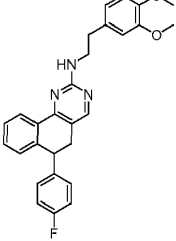
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
261		6-(2-fluorofenil)-N-isobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	348
262		6-(4-fluorofenil)-N-isobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	348
263		6-(2-fluorofenil)-N-(naftalen-1-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	432
264		N-(2-bromofenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	474
265		N-(2-bromofenil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	474
266		6-(4-fluorofenil)-N-(4-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	450

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
267		6-(2-fluorofenil)-N-(4-(trifluorometil)bencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	450
268		6-(2-fluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
269		6-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
270		N-ciclohexil-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	374
271		N-ciclohexil-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	374
272		6-(4-fluorofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	403

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
273		6-(4-fluorofenil)-N-(pentan-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	362
274		6-(2-fluorofenil)-N-(pentan-3-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	362
275		6-(2-fluorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	383
276		6-(4-fluorofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	383
277		1-(3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona	417
278		1-(3-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona	417

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
279		6-(2-fluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	374
280		(2R)-1-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propan-2-ol	350
281		6-(2-fluorofenil)-N-(4-isopropilfenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	410
282		6-(4-fluorofenil)-N-(4-isopropilfenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	410
283		4-(2-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etil)fenol	412
284		4-(2-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etil)fenol	412

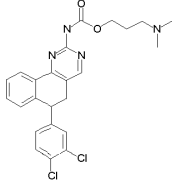
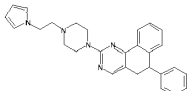
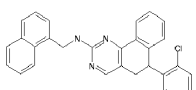
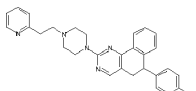
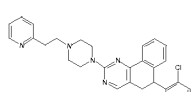
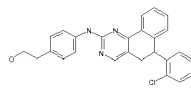
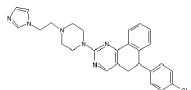
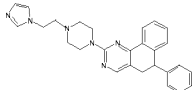
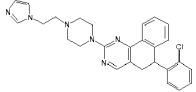
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
285		6-(2-fluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
286		6-(4-fluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
287		6-(2-fluorofenil)-N-(4-metoxifenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	426
288		6-(4-fluorofenil)-N-(4-metoxifenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	426
289		6-(2-fluorofenil)-N-(furan-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	372
290		6-(4-fluorofenil)-N-(furan-2-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	372

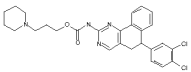
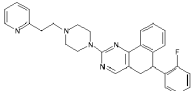
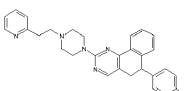
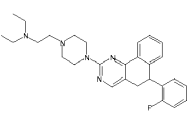
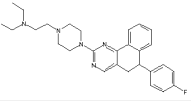
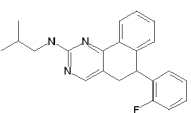
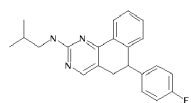
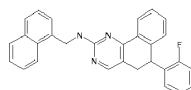
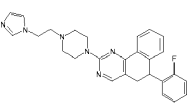
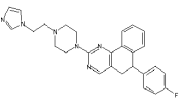
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
291		6-(2-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	350
292		6-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	350
293		6-(2-fluorofenil)-N-(1-propilpiperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	417
294		6-(4-fluorofenil)-N-(1-propilpiperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	417
295		6-(2-fluorofenil)-N-m-tolil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	382
296		N-(3,4-dimetoxifenetil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	456

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
297		6-(2-fluorofenil)-N-(4-metilfenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	410
298		N-cicloheptil-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	388
299		6-(4-fluorofenil)-N-(4-metilfenetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	410

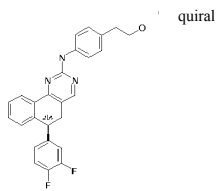
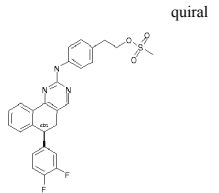
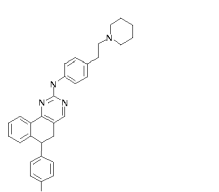
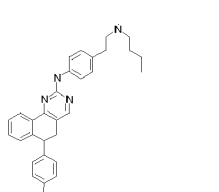
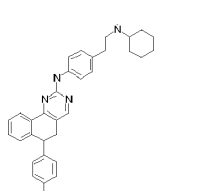
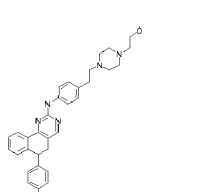
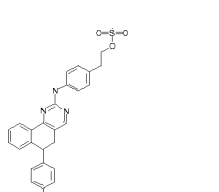
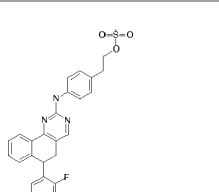
Tabla 3

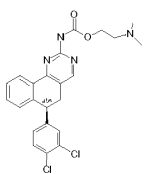
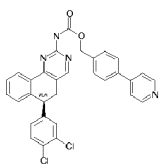
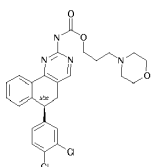
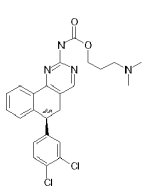
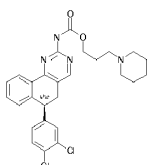
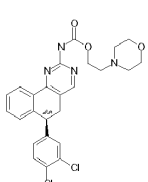
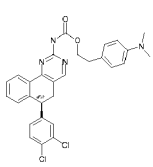
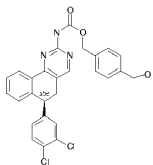
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
300		(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(2-piperidin-1-ilet)il]fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	530
301		(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	545

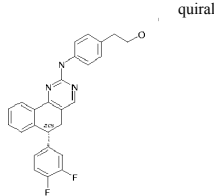
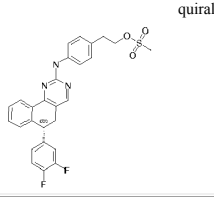
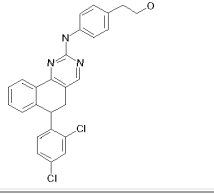
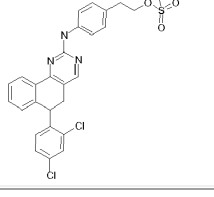
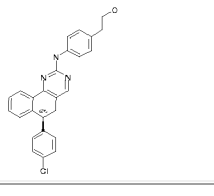
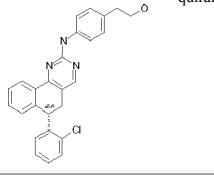
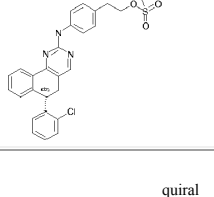
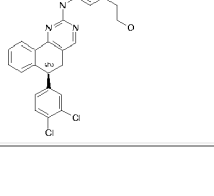
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
302		3-(dimetilamino)propil[6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato	471
303		6-fenil-2-[4-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	436
304		6-(2-clorofenil)-N-(1-naftilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	448
305		6-(4-clorofenil)-2-[4-(2-piridin-2-ilet)il]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	483
306		-(2-clorofenil)-2-[4-(2-piridin-2-ilet)il]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	483
307		2-(4-[[6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino]fenil)etanol	428
308		6-(4-clorofenil)-2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	471
309		2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	437
310		6-(2-clorofenil)-2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	471

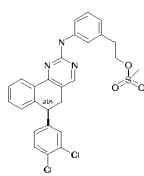
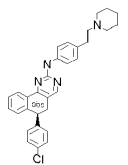
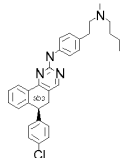
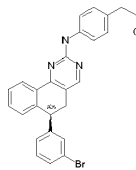
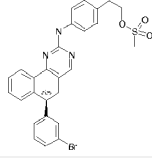
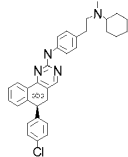
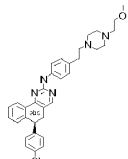
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
311		3-piperidin-1-ilpropil[6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato	512
312		6-(2-fluorofenil)-2-[4-(2-piridin-2-iletil)piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	466
313		6-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-piridin-2-iletil)piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	466
314		N,N-dietil-2-[4-[6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]piperazin-1-il]etanamina	460
315		N,N-dietil-2-[4-[6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]piperazin-1-il]etanamina	460
316		6-(2-fluorofenil)-N-isobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	348
317		6-(4-fluorofenil)-N-isobutil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	348
318		6-(2-fluorofenil)-N-(1-naftilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	432
319		6-(2-fluorofenil)-2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	455
320		6-(4-fluorofenil)-2-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	455

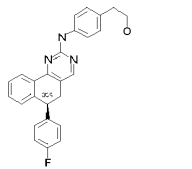
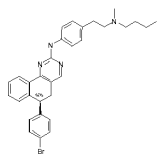
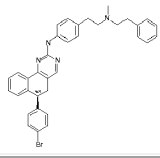
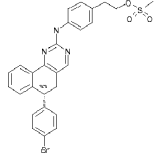
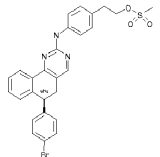
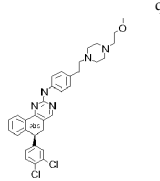
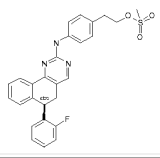
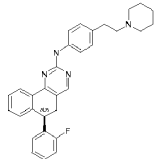
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
321		6-(2-fluorofenil)-2-{4-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]piperazin-1-il}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	454
322		(6S)-6-(3-bromofenil)-N-(4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	599
323		(6R)-6-(4-bromofenil)-N-(4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	599
324		6-(2-fluorofenil)-N-[4-(2-piperidin-1-iletíl)fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	479
325		N-(4-{2-[butil(metil)amino]etil}fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	481
326		N-(4-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	507
327		6-(2-fluorofenil)-N-(4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	538
328		Metanosulfonato de 2-{4-[(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino]fenil}etilo	472

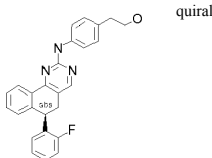
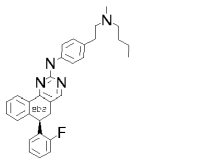
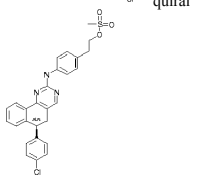
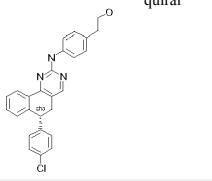
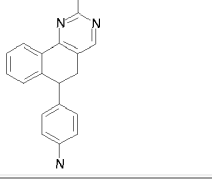
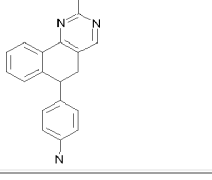
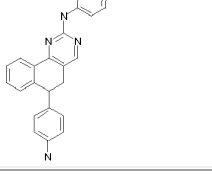
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
329		2-(4-[[[(6S)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etanol	430
330		Metanosulfonato de 2-(4-[[[(6S)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etilo	508
331		6-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-piperidin-1-ilet)fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	479
332		N-(4-{2-[butil(metil)amino]etil}fenil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	481
333		N-(4-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}fenil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	507
334		6-(4-fluorofenil)-N-(4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	538
335		Metanosulfonato de 2-(4-[[6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etilo	489
336		Metanosulfonato de 2-(4-[[6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etilo	490

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
337		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	458
338		4-piridin-4-ilbencil[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato	554
339		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo	514
340		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 3-(dimetilamino)propilo	472
341		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 3-piperidin-1-ilpropilo	512
342		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 2-morfolin-4-iletilo	500
343		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 2-[4-(dimetilamino)fenil]etilo	534
344		[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]carbamato de 4-(hidroximetil)bencilo	507

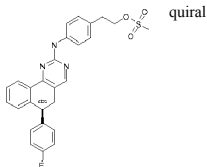
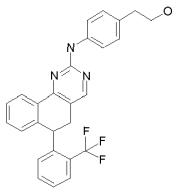
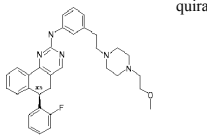
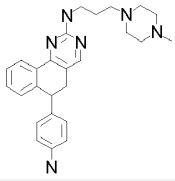
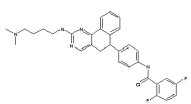
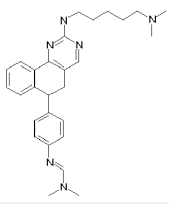
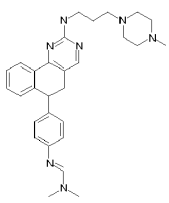
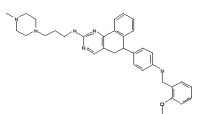
Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
345		2-(4-(((6R)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	430
346		2-(4-(((6R)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etilo metanosulfonato	508
347		2-(4-([6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	463
348		Metanosulfonato de 2-(4-([6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etilo	541
349		2-(4-(((6S)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	429
350		2-(4-(((6S)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	429
351		2-(4-(((6S)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etilo metanosulfonato	507
352		2-(3-(((6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)amino)fenil)etanol	463

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
353		Metanosulfonato de 2-(3-[[[(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etilo	541
354		(6S)-6-(4-clorofenil)-N-[4-(2-piperidin-1-iletíl)fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	496
355		(6S)-N-(4-{2-[butil(metil)amino]etil}fenil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	498
356		2-(4-[[[(6S)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etanol	473
357		Metanosulfonato de 2-(4-[[[(6S)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil]etilo	551
358		(6S)-6-(4-clorofenil)-N-(4-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	524
359		(6S)-6-(4-clorofenil)-N-(4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	555

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
360		2-(4-[[[(6S)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil)etanol	412
361		(6S)-6-(4-bromofenil)-N-(4-{2-[butil(metil)amino]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	542
362		(6S)-6-(4-bromofenil)-N-(4-{2-[metil(2-feniletíl)amino]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	890
363		Metanosulfonato de 2-(4-[[[(6R)-6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil)etilo	551
364		Metanosulfonato de 2-(4-[[[(6S)-6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil)etilo	551
365		(6S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	589
366		Metanosulfonato de 2-(4-[[[(6R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil)etilo	490
367		(6R)-6-(2-fluorofenil)-N-[4-(2-piperidin-1-iletíl)fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	479

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
368		2-(4-[[[(6R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino]fenil)etanol	412
369		(6R)-N-(4-{2-[butil(metil)amino]etil}fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	481
370		Metanosulfonato de 2-(4-[[[(6S)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino]fenil)etilo	507
371		2-(4-[[[(6R)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino]fenil)etanol	429
372		6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	289
373		6-(4-aminofenil)-N-metil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	303
374		2-(4-[[[6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino]fenil)etanol	409

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
375		N'-(4-{2-[(3-clorobencil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)-N,N-dimetilimidoformamida	469
376		N-[4-(2-amino-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	393
377		N-{4-[2-(metilamino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il]fenil}benzamida	407
378		N-[4-(2-{[4-(2-hidroxietil)fenil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	513
379		2-(3-{[(6R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil)etanol	412
380		Metanosulfonato de 2-(3-{[(6R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino}fenil)etilo	490
381		(6S)-6-(4-bromofenil)-N-(4-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	568

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
382		Metanosulfonato de 2-(4-[[6S)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino)fenil)etilo	490
383		2-[4-({6-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino)fenil]etanol	462
384		(6R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	538
385		6-(4-aminofenil)-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	429
386		N-[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2,5-difluorobenzamida	528
387		N'-[4-(2-{[5-(dimetilamino)pentil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-N,N-dimetilimidoformamida	457
388		N,N-dimetil-N'-[4-(2-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]imidoformamida	484
389		6-{4-[(2-metoxibencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	549

Compuesto No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
390		2-(3-([6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino)fenil)etanol	412
391		Metanosulfonato de 2-(3-([6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino)fenil)etilo	490
392		6-(2-fluorofenil)-N-(3-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	538
393		(6R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	524
394		(3-([(6R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino)fenil)metanol	398
395		2-(2-([(6R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il]amino)fenil)etanol	412
396		(6R)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina	394

Como se utiliza en la presente memoria, "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos de hidrocarburos alifáticos saturados ramificados C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen, restos que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentil o

n-hexilo.

En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene cuatro o menos átomos de carbono.

- 5 Los grupos "heteroalquilo" son grupos alquilo, como se define más arriba, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más átomos de carbono de la estructura del hidrocarburo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquilo", "cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈" o "cicloalquilo C₃-C₈" pretende incluir anillos de hidrocarburo que tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular. En una realización, un grupo cicloalquilo tiene cinco o seis carbonos en la estructura anular.

- 10 El término "alquilo sustituido" se refiere a restos de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura de hidrocarburo. Dichos sustituyentes puede incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulthidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos además pueden sustituirse, por ejemplo, con los sustituyentes que se describen más arriba. Un "alquilarilo" o un resto "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

Salvo que se especifique lo contrario acerca del número de carbonos, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se define más arriba, que tiene de uno a seis, o en otra realización de uno a cuatro, átomos de carbono en su estructura principal. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, de dos a seis o de dos a cuatro átomos de carbono.

- 25 "Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos que se describen más arriba, pero que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo ramificados, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Del mismo modo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de cinco a ocho átomos de carbono en su estructura anular, y en una realización, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura anular. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen tres a seis átomos de carbono.

"Heteroalquenilo" incluye grupos alquenilo, como se define en la presente memoria, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la estructura de hidrocarburo.

- 40 El término "alquenilo sustituido" se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura del hidrocarburo. Dichos sustituyentes puede incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulthidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

- 45 "Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución con los alquilos que se describen más arriba, pero que contienen al menos un enlace triple. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo ramificados, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo ramificado o de cadena lineal tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen tres a seis átomos de carbono.

"Heteroalquinilo" incluye grupos alquinilo, como se define en la presente memoria, que tiene un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más carbonos de la estructura de hidrocarburo.

El término "alquinilo sustituido" se refiere a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura de hidrocarburo. Dichos sustituyentes puede incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulthidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

- 10 "Ariilo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo sistemas "conjugados", o multicíclicos con al menos un anillo aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, etc.

Los grupos "heteroarilo" son grupos ariilo, como se define más arriba, que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura anular, y también pueden referirse como "aril heterociclos" o "heteroaromáticos". Como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros o monocíclico de 5, 6, o 7 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, tal como se define). Los heteroátomos de azufre y nitrógeno pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p, en el que p = 1 o 2). Se debe señalar que el número total de átomos S y O en el heterociclo aromático es no más de 1.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y similar.

Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos ariilo y heteroarilo multicíclico, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenodioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indolizina.

En el caso de anillos aromáticos multicíclicos, solamente uno de los anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede ser fusionado con puente.

El anillo aromático de ariilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con dichos sustituyentes como se describe más arriba, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulthidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos ariilo también pueden fusionarse o puentearse con anillos alicíclico o heterocíclico, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilenodioxifenilo).

Como se utiliza en la presente memoria, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tiene el número de carbonos especificado, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado, o aromático. Por ejemplo, un carbociclo C₃-C₁₄ pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano y [2,2,2]bicyclooctano. Un anillo con puente se produce cuando uno o mas átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos puente son uno o dos átomos de carbono. Se debe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es un puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. Los anillos fusionadas (por ejemplo, naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro están también incluidos.

Como se utiliza en la presente memoria, "heterociclo" incluye cualquier estructura anular (saturada o parcialmente insaturada) que contiene al menos un heteroátomo anular (por ejemplo, N, O o S). Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, morfina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y tetrahydrofurano.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo,

cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuran, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isochromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5(4H)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenanthridinilo, fenanthrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxathinilo, fenoxazinilo, phthalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

El término "sustituido", como se utiliza en la presente memoria, significa que cualquiera uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado es reemplazado con una selección de los grupos indicados, siempre que la valencia normal del átomo designado no sea superada, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = O), entonces se sustituyen 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los enlaces dobles del anillo, como se utiliza en la presente memoria, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos anulares adyacentes (por ejemplo, C = C, C = N o N = N). "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyentes cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente es enumerado sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en tal fórmula. Las combinaciones de sustituyentes y / o variables son permisibles, pero sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos de R₁, a continuación, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R₁ y R₁ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R₁. También, las combinaciones de sustituyentes y / o variables son permisibles, pero sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O.

Como se utiliza en la presente memoria, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" en general se refiere a un resto en donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de halógeno.

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

"Acilo" incluye restos que contienen el radical acilo (-C(O)-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquilino, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Aroilo" incluye restos con un resto heterocromático o arilo unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

"Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se describe más arriba, en donde átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazan uno o más átomos de carbono de la estructura de hidrocarbonos.

El término "alcoxi" o "alcóxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquínilo sustituido y no sustituido covalentemente unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcóxilo incluyen, pero no se limitan a, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con grupos tal como alquenilo, alquínilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo,

arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término "éster" o "alcoxi" incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo covalentemente unido a un átomo de oxígeno que está covalentemente unido a un grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos o restos que contienen un carbono o un enlace de heteroátomo a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye los grupos alcoxicarboxi tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc.

El término "tioalquilo" incluye compuestos o restos que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden sustituirse con grupos tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de azufre.

El término "tioéter" incluye restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a alquiltioalquilos, alquiltioalquenilos y alquiltioalquinilos. El término "alquiltioalquilos" incluyen restos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. En forma similar, el término "alquiltioalquenilos" se refiere a restos en donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está covalentemente unido a un grupo alquenilo; y alquiltioalquinilos" se refiere a restos en donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está covalentemente unido a un grupo alquinilo.

Como se utiliza en la presente memoria, "amina" o "amino" incluye restos en los que un átomo de nitrógeno está covalentemente unido a al menos un carbono o heteroátomo. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos en donde el nitrógeno está unido a al menos un grupo alquilo. Los ejemplos de los grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc.

"Dialquilamino" incluye grupos en donde el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino y dietilamino. "Arlamino" y "diarilamino" incluyen grupos en donde el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. "Alcaminoalquilo" se refiere a un alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también se une a un grupo alquilo. "Acilamino" incluye grupos en donde el nitrógeno está unido a un grupo acilo. Los ejemplos de acilamino incluyen, pero no se limitan a grupos, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término "amida" o "aminocarboxi" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un carbonilo o un grupo tiocarbonilo. El término incluye grupos "alaminocarboxi" que incluye grupos alquilo, alquenilo o alquinilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El mismo también incluye los grupos "arilaminocarboxi" que incluyen restos heteroarilo o arilo unidos a un grupo amino que está unido a un carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi" y "arilaminocarboxi" incluyen restos en donde los restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo respectivamente, están unidos a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden sustituirse con sustituyentes tal como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes en los grupos amida además pueden estar sustituidos.

Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (m-CPBA) y / o peróxidos de hidrógeno) para producir otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno reivindicados y mostrados, cuando se permiten por la valencia y estructura, incluyen el compuesto como se muestra y su derivado de N-óxido (que puede ser designado como NO o N⁺-O-). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención se pueden convertir en compuestos de N-

hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, los compuestos N-hidroxi pueden prepararse por oxidación de la amina matriz por un agente oxidante tal como m-CPBA. También se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno reclamados y mostrados, cuando se permite por la valencia y estructura, contemplen el compuesto como se muestra y sus derivados de N-hidroxi (es decir, N-OH) y N-alcoxi (es decir, N-OR, en donde R es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₁-C₆, alquínilo C₁-C₆, carbociclo de 3-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros).

En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros tal como isómeros geométricos, isómeros ópticos en base a un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros, y similar. Además, un polimorfismo cristalino puede estar presente para los compuestos representados por la fórmula. Se debe señalar que cualquier forma de cristal, mezcla de forma de cristal, o anhídrido o hidrato de los mismos está incluido en el ámbito de la presente invención.

Además, el llamado metabolito que es producido por la degradación del presente compuesto in vivo está incluido en el ámbito de la presente invención.

"Isomería" significa los compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes espejo no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros" o algunas veces isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta es denominada una "mezcla racémica".

Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos es denominado un "centro quiral".

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Pueden existir compuestos con más de un centro quiral, ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominado "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral bajo consideración son clasificados de acuerdo con la regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn y Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Isómero geométrico" significa los diastereoisómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de enlaces dobles. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o en el lado opuesto del enlace doble en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Por otra parte, las estructuras y otros compuestos discutidos en esta invención incluyen todos los isómeros atrópicos de los mismos. "Isómeros" atrópicos son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de manera diferente en el espacio. Los isómeros atrópicos deben su existencia a una rotación restringida causada por impedimento de la rotación de los grandes grupos alrededor de un enlace central. Tales isómeros atrópicos existen típicamente como una mezcla, sin embargo, como resultado de los recientes avances en las técnicas cromatográficas, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos en casos seleccionados.

"Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en la solución. En forma sólida, por lo general predomina un tautómero. En soluciones en las que es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones es llamado tautomerismo.

De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, comúnmente se observan dos. En tautomerismo de ceto-enol se produce un cambio simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de cadena anular surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darlo al mismo una forma cíclica (forma de anillo) como es exhibido por la glucosa.

Parejas tautoméricas comunes son: cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, tautomerismo de ácido imídico-amida en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en nucleobases tal como guanina, timina y citosina), amina-enamina y enamina-enamina.

Se debe entender que los compuestos de la presente invención pueden estar representados como diferentes tautómeros. Debe también entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautómeras, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar incluidas en el ámbito de la presente invención, y el nombramiento de los compuestos no excluye ninguna forma tautómera.

El término "polimorfos de cristal", "polimorfos" o "formas cristalinas" significa estructuras de cristal en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizarse en diferentes disposiciones de envase de cristal, todos los cuales tienen la misma composición elemental. Diferentes formas cristalinas por lo general tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectro infrarrojo, puntos de fusión, dureza de densidad, forma del cristal, propiedades eléctricas y ópticas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, velocidad de cristalización, temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden hacer que domine una forma de cristal. Los polimorfos cristalinos de los compuestos pueden prepararse por cristalización en condiciones diferentes

Además, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos pueden existir en cualquier forma hidratada o no hidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

"Solvato" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua el solvato formado es un hidrato y si el alcohol es el disolvente, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular como H₂O.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro, pero difiere ligeramente en la composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y aspecto, pero no en estructura u origen al compuesto de referencia.

Como se define en la presente memoria, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura básica común, y son sustituidos con varios grupos como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la fórmula I son derivados de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina, y tienen la fórmula I como un núcleo común.

El término "bioisómero" se refiere a un compuesto resultante del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro, similar en términos generales, átomo o grupo de átomos. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto progenitor. La sustitución bioisotérica puede basarse fisicoquímicamente o topológicamente. Los ejemplos de bioisómeros de ácidos carboxílicos incluyen, pero no se limitan a, sulfonimidas de acilo, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem Rev. 96., 3147-3176, 1996.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en las presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14

Debe entenderse que en las estructuras o fórmulas químicas que se muestran en la especificación se supone que los átomos de Hidrógeno están unidos a átomos (por ejemplo, C, N, O, y S) para completar su valencia.

2. Síntesis de compuestos de 5,6-dihidro-6-fenilbenzo[f]isoquinolin-2-amina sustituida

La presente invención proporciona procedimientos para la síntesis de los compuestos de fórmula I-III. La presente invención también proporciona procedimientos detallados para la síntesis de varios compuestos divulgados de la presente invención de acuerdo a los siguientes esquemas como se muestra en los Ejemplos.

A lo largo de la descripción, en la que las composiciones se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o están compuestas por, los componentes citados. Del mismo modo, en la que los procedimientos o procesos se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden etapas específicas del proceso, los procesos también consisten esencialmente en, o están compuestos por, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debe entender que el orden de las etapas o el orden para la realización de ciertas acciones es irrelevante, siempre y cuando la invención siga siendo operable. Por otra parte, dos o más etapas pueden conducirse simultáneamente.

Los procesos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto pueden utilizarse diversos materiales de partida sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso general, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir además el compuesto en una sal aceptable para uso farmacéutico, éster o profármaco del mismo.

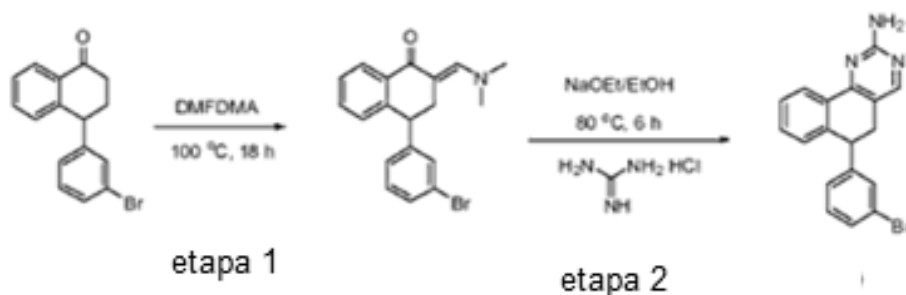
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una variedad de formas utilizando materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura, o a partir de intermediarios preparados fácilmente, mediante el empleo de procedimientos y procesos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la

técnica, o que serán evidentes para el experto en la materia a la luz de las enseñanzas de este documento. Los procedimientos y procesos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones de grupos funcionales y manipulaciones pueden obtenerse de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque se limitan a cualquiera o varias fuentes, los textos clásicos tal como, Smith, M. B., March, J., *March 's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5° edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, TAT., Wuts, pro ejemplo M., *Protective Grupos in Organic Synthesis*, 3° edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999 son libros de texto de referencia de síntesis orgánica útiles y reconocidos, conocidos por expertos en la materia. La siguiente descripción de procedimientos sintéticos está diseñada para ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la *presente invención*.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de esta invención con la Fórmula I-III pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o materiales de partida que pueden prepararse utilizando procedimientos de la literatura. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención.

Procedimiento general 1

Un procedimiento general se ilustra más abajo en la síntesis de 6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.

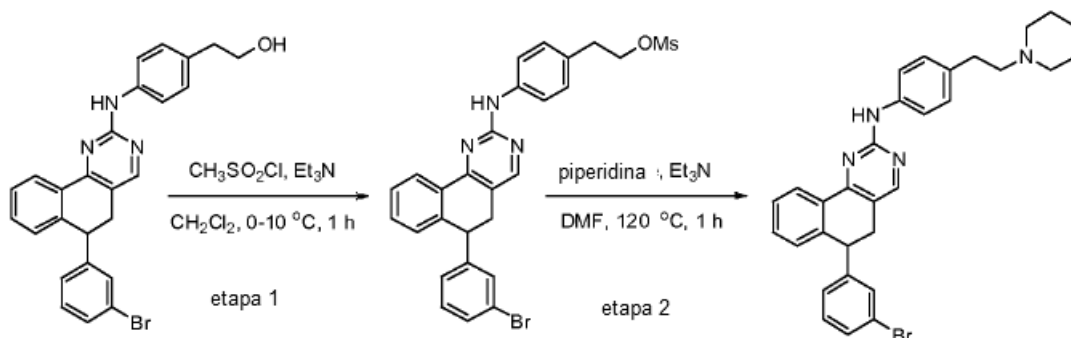


Etapa 1. Síntesis de (E)-4-(3-bromofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. La solución de 4-(3-bromofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,47 g, 4,9 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil 10 (ml) se calentó a 100 °C durante 18 horas. DMF-DMA se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1) para producir el producto deseado (1,2 g, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. M.p.=55-57 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,15-8,11 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,22-7,04 (m, 2H), 6,83-6,89 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS m/e 356 (M+H).

Etapa 2. Síntesis de 6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. A una mezcla de (E)-4-(3-bromofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (0,20 g, 0,56 mmol) en etanol (2 ml) se añadió hidrócloruro de guanidina (0,11 g, 1,13 mmol) y etóxido de sodio (21 % p/p en etanol) (0,42 ml, 1,13 mmol). La reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 6 horas. Se añadió diclorometano (80 ml) a la mezcla de reacción, después se lavó con H₂O (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado (0,12 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. M.p.=128-130 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,26 (dt, J= 1,8, 7,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,24 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,44 (dt, J= 6,4, 10,4 Hz, 1H), 3,13 (m, 2H). LCMS m/e 352 (M+H).

Procedimiento general 2

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se ilustra más abajo en la síntesis de 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



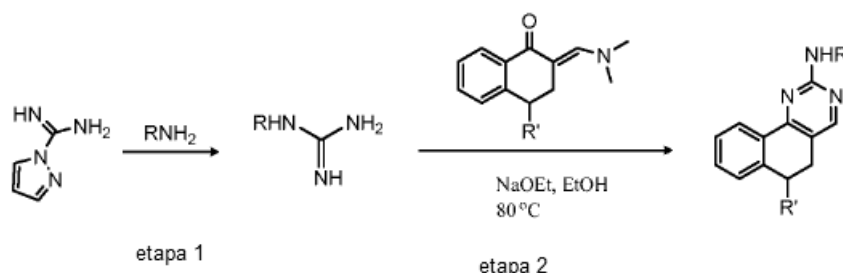
(20)

Etapa 1. 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol metanosulfonato. A una solución del 2-(4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol (3,6 g, 7,71 mmol) y trietilamina (1,29 ml, 9,26 mmol) en DCM (anhidro) se añadió lentamente cloruro de metano sulfonilo (0,60 ml, 7,71 mmol) a $0-10^\circ\text{C}$. Después de agitar durante una hora, se añadieron DCM (150 ml) y H_2O (80 ml) a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (2:1) para producir el producto deseado (4,0 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. M.p.= $77-79^\circ\text{C}$. ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,62-9,52 (m, 1H), 8,34 (dd, $J=2,8, 6,8$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 4H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,40 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,24-3,06 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (t, $J=6,8$ Hz, 2H). LCMS m/e 550 (M+H).

Etapa 2. 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. A una solución de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol (0,20 g, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) se añadió piperidina (0,072 ml, 0,73 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,73 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante una hora. Se añadieron EtOAc (80 ml) y H_2O (30 ml) a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica y se lavó con H_2O (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado (0,12 g, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo. M.p.= $86-88^\circ\text{C}$. ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,62-9,52 (m, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,33 (dd, $J=2,8, 6,8$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,04 (m, 3H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,53 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,32-3,04 (m, 4H), 3,00-2,74 (m, 4H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,47-1,36 (m, 1H). LCMS m/e 540 (M+H).

Procedimiento general 3

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general mediante la utilización de la síntesis de alto rendimiento de derivados de amino pirimidina como se muestra más abajo.



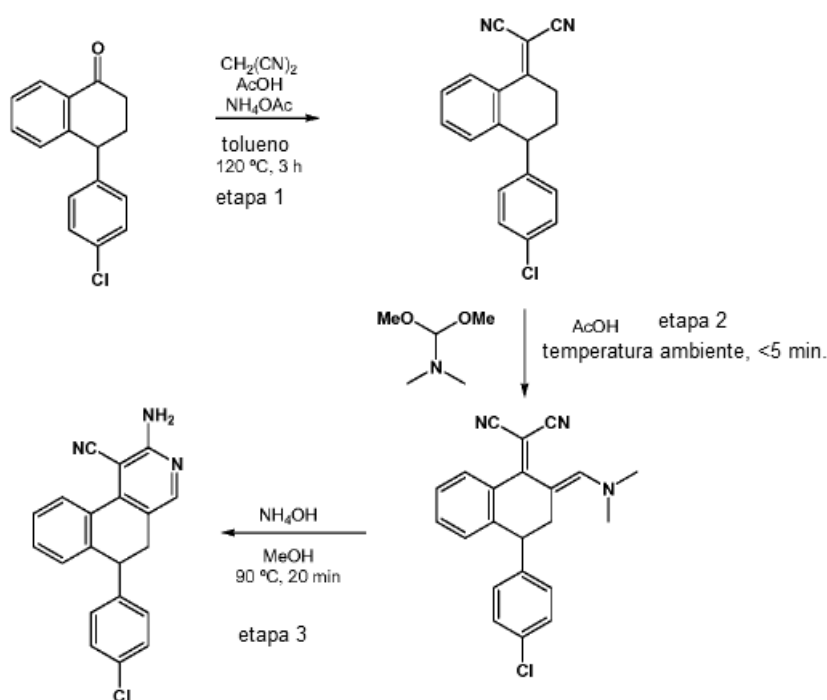
Etapa 1. Formación de Guanidina. Se preparó una solución 1 M de DIPEA en DMF anhidro (solución A). Una solución 0,5 M de hidrocloreto de 1-H-pirazol-1-carboxamida se preparó utilizando la solución A. También se preparó una solución 0,25 M de aminas en DMF anhidro. Se dispensaron 800 μl (200 μmol , 1,0 equivalentes) de

solución de amina a viales de 2-dram. Se dispensaron 400 μ l (200 μ mol, 1,0 equivalente) de solución de hidrocloreto de 1-H-pirazol-1-carboxamida a los viales. Se dispensaron 80 μ l puros (2,3 equivalentes) de DIPEA. Se taparon y se sometieron a vórtex los viales. Se agitó a 100 °C durante 12-24 horas. Se buscó la desaparición de la amina de partida. Se continuó calentando si la amina seguía presente aún. Se evaporó el disolvente hasta que esté seco/oleoso. Cualquier humedad restante se eliminó haciendo azeótropo con acetona seca (1 ml), evaporando de nuevo a continuación.

Etapa 2. Ciclación (formación de pirimidina). Preparar la solución 0,1 M de (E)-2-((dimetilamino)metileno)-4-fenil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona o (E)-4-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en 200 EtOH de prueba. Se dispensaron 2000 μ l de EtOH al residuo de la etapa previa. Se dispensaron 2000 μ l (200 μ mol, 1,0 equivalentes) de (E)-2-((dimetilamino)metileno)-4-fenil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona o (E)-4-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona al residuo de la etapa 1. Se dispensó una solución de etóxido de sodio en etanol (Aldrich, 21 % en peso) a cada vial 75 μ l, 200 μ mol. Se agitó a 80 °C durante 72 horas. Se evaporó el disolvente hasta que esté seco/oleoso. Se dispensaron 2000 μ l agua y 2000 μ l de acetato de etilo. Dejar agitar a 70 °C durante 1 hora para disolver. Se transfirieron 1200 μ l de capa orgánica superior a nuevos viales. Se dispensaron 2000 μ l de acetato de etilo. Se transfirieron 2300 μ l de capa orgánica superior a nuevos viales. Se evaporaron los elementos orgánicos combinados hasta sequedad y las muestras se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

Procedimiento general 4

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo en la síntesis de 2-amino-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo [f]isoquinolina-1-carbonitrilo.



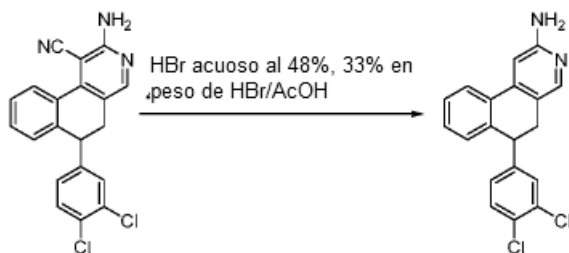
Etapa 1. Síntesis de 2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)malononitrilo. A un matraz de base redonda de 25 ml, equipado con una barra de agitación magnética, Aparato de Dean Stark y condensador de reflujo, se añadieron 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (0,4 g, 1,56 mmol), malonitrilo (0,72 g, 10,90 mmol), acetato de amonio (0,842 g, 10,92 mmol), ácido acético (3,4 ml, 59,39 mmol), y tolueno (10 ml). El aparato Dean Stark se llenó con tolueno (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas. El avance de la reacción se siguió por LC / MS por la desaparición de la tetralona. La mezcla de reacción se concentró (rotatorio) y después se secó bajo alto vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Los elementos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron (rotatorio) y se secaron bajo alto vacío. El aceite marrón-naranja resultante se llevó crudo directamente a la formación de (E)-2-(4-(4-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)malononitrilo.

Etapa 2. Síntesis de (E)-2-(4-(4-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)malononitrilo. A un matraz de base redonda de 50 ml que contenía 2-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)malononitrilo, equipado con una barra de agitación magnética, se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4 ml) y la mezcla resultante se volvió roja casi instantáneamente. Se añadió ácido acético (0,5 ml) a la mezcla de reacción y se permitió que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró (rotatorio) y se secó bajo alto vacío. El aceite rojo oscuro resultante se llevó crudo directamente a la formación de 2-amino-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobencofisoquinolina-1-carbonitrilo. LC/MS m/e 362 (M+1).

Etapa 3. Síntesis de 2-amino-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobencofisoquinolina-1-carbonitrilo. A un matraz de base redonda de 50 ml que contenía (E)-2-(4-(4-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)malononitrilo, equipado con una barra de agitación magnética, condensador de reflujo, y adaptador de entrada de nitrógeno gaseoso, se añadió metanol (8 ml). A la solución resultante, se añadió hidróxido de amonio (4 ml). Se permitió que la mezcla se agitara a 90 °C durante 20 minutos, y se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se precipitó un sólido rosa oscuro inmediatamente. El sólido se aisló a través de filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó bajo alto vacío para dar 0,35 g (68 %) de sólido rosa oscuro. M.p.=60-263 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,32 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,13 (m, 3 H), 6,76 (s, 2 H), 4,29 (t, J= 6,08 Hz, 1H), 2,92-3,09 (m, 2H). LC/MS m/e 332 (M+1).

Procedimiento general 5

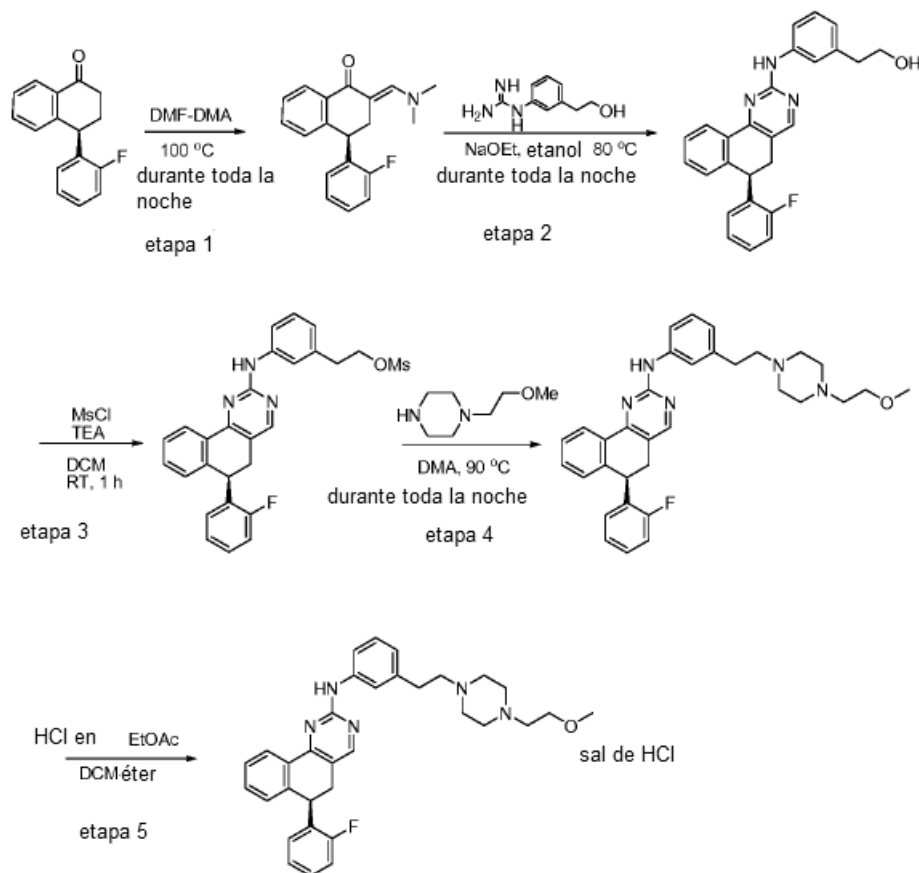
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo en la síntesis de 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobencofisoquinolin-2-amina.



Una mezcla de 2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobencofisoquinolina-1-carbonitrilo (186 mg, 0,510 mmol) en ácido bromhídrico al 48% (1 ml) y 33 % en peso de bromuro de hidrógeno en ácido acético (1 ml) se calentó hasta 200 °C durante 45 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). Se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa utilizando diclorometano-metanol (19:1) como eluyente para proporcionar 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobencofisoquinolin-2-amina como un sólido blancuzco (44 mg, 25 %). ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,41 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,07 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,98 (d, J= 5,6 Hz, 2H). LCMS m/e 341 (M+H).

Procedimiento general 6

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.



- 5 Etapa 1: (R)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. Una solución de (R)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (8,0 g, 33,33 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (80 ml) se calentó a 100 °C durante 40 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió hexano (50 ml). se recolectó el producto por filtración y se seco bajo alto vacío durante toda la noche para producir el compuesto del título como agujas amarillas (6,95 g, 70% de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,92 (dd, J= 7,2 y 1,6 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,42-7,34 (m, 2 H), 7,31-7,21 (m, 2 H), 7,09 (t, 1 H), 6,91-6,88 (m, 2 H), 4,48 (t, J= 7,2 Hz, 1 H), 3,25-3,13 (m, 2 H), 3,02 (s, 6 H). LCMS m/e 296 [M+H].

- 15 Etapa 2: (R)-2-(3-(6-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol. A una mezcla de (R)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4,20 g, 14,24 mmol) y sal de hidrocloreto de 1-(3-(2-hidroxietil)fenil)guanidina (6,17 g, 28,47 mmol) en etanol (40 ml) se añadió etóxido de sodio (21 % p/p en etanol) (9,60 ml, 25,62 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas y se filtró mientras aún estaba caliente. El sólido se lavó con acetona (50 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad para producir el producto crudo. El producto crudo se disolvió en etanol (20 ml) a 80 °C. El producto se precipitó después de enfriar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recolectó por filtración y después se disolvió en acetona (30 ml) en otro matraz. A esta solución de acetona se añadió lentamente 120 ml de agua, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El sólido se secó a 50 °C bajo alto vacío durante 24 horas para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (3,78 g, 65% de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1 H), 8,38-8,36 (dd, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 7,54-7,45 (m, 2 H), 7,32-7,20 (m, 3 H), 7,07-7,02 (m, 2 H), 6,83-6,78 (m, 2 H), 4,72-4,65 (m, 2 H), 3,68-3,63 (m, 2 H), 3,22-3,07 (m, 2 H), 2,73 (t, J= 7,6 Hz, 2 H). LCMS m/e 412 [M+H].

- 25 Etapa 3: (R)-3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetil metanosulfonato. A una solución de (R)-2-(3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol (4,59 g, 11,17 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (2,33 ml, 16,75 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,95 ml, 12,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con agua (60 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (5,37 g, 98% de rendimiento). ¹H-RMN

(DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1 H), 8,37-8,35 (dd, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,54-7,45 (m, 2 H), 7,29-7,22 (m, 3 H), 7,07-7,02 (m, 2 H), 6,82-6,78 (m, 2 H), 4,67 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,45 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,22-3,08 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2 H). LCMS m/e 490 [M+H].

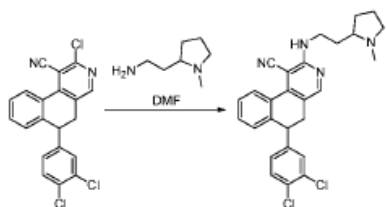
Etapa 4: (R)-6-(2-Fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.

Una solución de metanosulfonato de (R)-3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo (5,37 g, 11,00 mmol), 1-(2-metoxietil)piperazina (3,32 ml, 22,34 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 11,17 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se calentó a 90 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) mientras se agitaba. La suspensión se agitó durante 15 minutos y se filtró. El sólido fue captado en diclorometano (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (120 g de columna de gel de sílice, 0-10% 7N NH_3 en metanol-diclorometano, durante 80 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (5,50 g, 93% de rendimiento). 1H -RMN (DMSO- d_6): δ 9,53 (s, 1 H), 8,37-8,34 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,62-7,60 (m, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,30-7,19 (m, 3 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,82-6,79 (m, 2 H), 4,67 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,22-3,08 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,74-2,70 (m, 2 H), 2,59-2,42 (m, 12 H). LCMS m/e 539 [M+H].

Etapa 5: sal de hidrocloreto de (R)-6-(2-Fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. Una solución de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina (5,5 g, 10,22 mmol) se disolvió en una mezcla de disolventes de diclorometano (30 ml) y acetato de etilo (20 ml). A esta solución se añadió 2,5 M HCl en acetato de etilo (30 ml) lentamente mientras se agitaba. Después de la adición, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadió éter dietílico (300 ml). Se recolectó el producto por filtración y se secó a 60 °C durante 24 horas para proporcionar 6,2 g (-93%) de producto final como un sólido amarillo. La pureza de esta sal se descubrió que era 100% a UV 254 nm por procedimiento corto de HPLC (2,5 minutos de corrida) y 92% a UV254 por procedimiento largo de HPLC (20 minutos de corrida). La sal se purificó adicionalmente como se muestra en los ejemplos descritos en este documento.

Procedimiento general 7

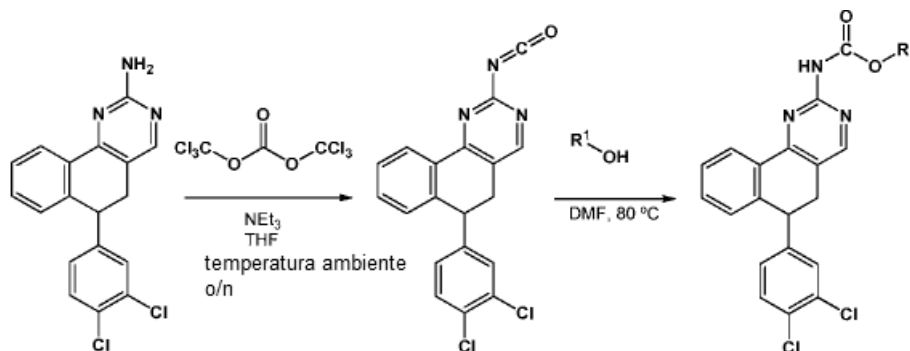
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo para la síntesis de 6-(3,4-diclorofenil)-2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamino)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo.



Una solución de 2-cloro-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo (156 mg, 0,405 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina (250 μ l) se calentó en condiciones de microondas a 200°C durante 40 minutos. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). Se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano-metanol como eluyente para producir 6-(3,4-diclorofenil)-2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamino)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo como un sólido amarillo (96 mg, 50%). M.p. = 131-134°C. 400 MHz 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,30 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8 y 2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 15,2 y 7,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 15,2 y 5,6 Hz, 1H), 2,37 (m, 6H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,55 (m, 1H). LCMS m/e 477 [M+H].

Procedimiento general 8

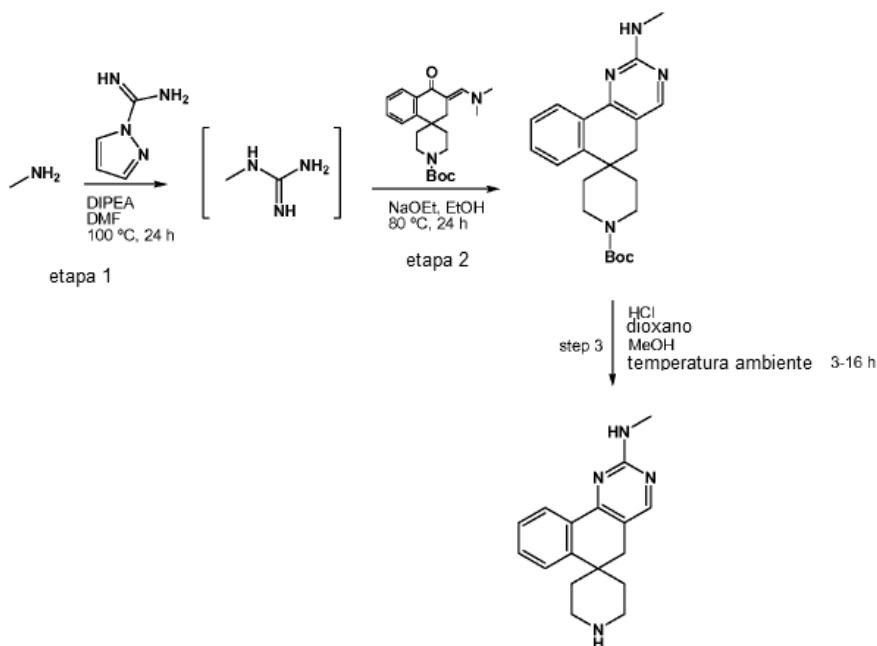
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.



- 5 Etapa 1: Formación de isocianato. Aminominopirimidina (0,83 g, 2,44 mmol, 1 equivalente) se preparó como solución 0,1 M en THF anhidro. A esta solución, se añadieron trifosgeno (1,10 g, 3,74 mmol, 1,5 equivalentes) y trietilamina (0,782 ml, 5,61 mmol, 2,3 equivalentes). Se permitió que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 12-24 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido naranja crudo resultante se utilizó inmediatamente en la etapa 2.
- 10 Etapa 2: Formación de carbamato. El residuo de isocianato de la Etapa 1 se preparó como solución 0,25 M en anhidro DMF. 400 μ l (100 μ mol, 1 equivalente) de solución de isocianato se añadió a viales de 2-dram. Los alcoholes se prepararon como 0,25 M en anhidro DMF y se añadieron 600 μ l (150 μ mol, 1,5 equivalentes) a viales de 2-dram que contenían la solución de isocianato. La reacción se tapó y se permitió agitar a 80 °C durante 12-24 horas. El disolvente se evaporó al vacío. A los viales que contenían el residuo de la Etapa 2, se dispensaron 3000 μ l de dicloroetano y 2000 μ l de agua. Se transfirieron 2700 μ l de la capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se dispensaron 2000 μ l de dicloroetano a los viales fuente. Se transfirieron 2000 μ l de la capa orgánica inferior a los viales de recolección, se evaporaron los elementos orgánicos combinados hasta sequedad y se purificaron las muestras por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.
- 20

Procedimiento general 9

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.



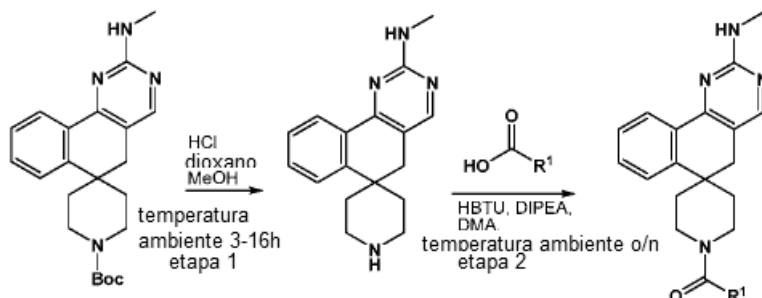
Etapa 1: Formación de guanidina. Se preparó una solución 1 M de DIPEA en anhidro DMF (solución A). Se preparó una 0,5 M solución de hidrocloreto de 1-H-pirazol-1-carboxamida utilizando la solución A. Se preparó también una solución de amina 0,25 M en anhidro DMF. Se dispensaron 800 μ l (200 μ mol, 1,0 equivalentes) de solución de amina a viales de 2-dram. Se dispensaron 400 μ l (200 μ mol, 1,0 equivalentes) de solución de hidrocloreto de 1-H-pirazol-1-carboxamida a los viales. Se dispensaron 80 μ l puros (2,3 equivalentes) de DIPEA. Se taparon y se sometieron a vórtex los viales. Se agitó a 100 °C durante 12-24 horas. Se buscó la desaparición de la amina de partida. Se continuó calentando si la amina seguía presente aún. Se evaporó el disolvente hasta que esté seco/oleoso. Cualquier humedad restante se eliminó haciendo azeótropo con acetona seca (1 ml), evaporando de nuevo a continuación.

Etapa 2: Ciclación (formación de pirimidina). Se preparó solución 0,1 M de 2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-4(3H)-ona en 200 EtOH de prueba. Se dispensaron 2000 μ l de EtOH al residuo de la etapa previa. Se dispensaron 2000 μ l (200 μ mol, 1,0 equivalente) de 2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidin]-4(3H)-ona al residuo de la etapa 1. Se dispensó una solución de etóxido de sodio en etanol (Aldrich, 21 % en peso) a cada vial 75 μ l, 200 μ mol. Se agitó a 80 °C durante 72 horas. Se evaporó el disolvente hasta que esté seco/oleoso. Se dispensaron 2000 μ l de agua y 2000 μ l de acetato de etilo. Se dejó agitar a 70 °C durante 1 hora para disolver. Se transfirieron 1200 μ l de capa orgánica superior a nuevos viales. Se dispensaron 2000 μ l de acetato de etilo. Se transfirieron 2300 μ l de capa orgánica superior a nuevos viales. Se evaporaron los elementos orgánicos combinados hasta sequedad.

Etapa 3: Desprotección Boc. Se dispensaron 1000 μ l de metanol a los viales de la etapa 2 y se agitó para disolver. Se añadieron 500 μ l de HCl 4 M en dioxano en cada vial, se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas. Después de evaporar los disolventes en Genevac se añadieron 1000 μ l de DMSO a los viales. Los viales se agitaron a 50 °C durante 30 minutos para disolver. Los productos se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

Procedimiento general 10

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.

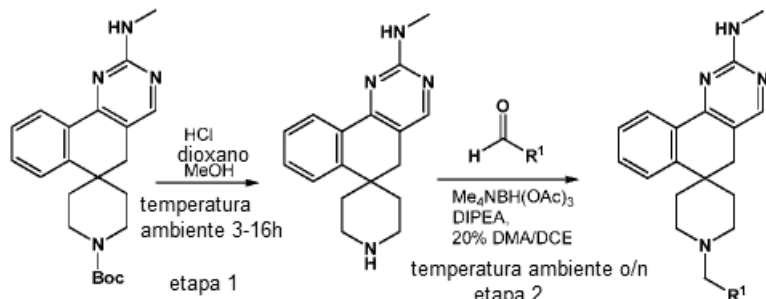


Etapa 1: se preparó una solución 0,1 M de 2-(metilamino)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo en metanol. Se dispensaron 500 μ l de esta solución a los viales. Se añadieron 500 μ l de HCl 4 M en dioxano. Se taparon y agitaron los viales a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas. Se evaporaron los disolventes en Genevac.

Etapa 2: Se dispensaron 500 μ l de DMA y 30 μ l de DIPEA (puro) a cada vial de la Etapa 1. Se sometió a vórtex para disolver. Se prepararon diferentes soluciones ácidas en una concentración de 0,1 M en DMA. Se prepararon soluciones de HBTU en una concentración de 0,3 M en DMA. Se dispensaron 525 μ l de soluciones ácidas a los viales de la Etapa 1. Se sometió a vórtex y después se añadieron 250 μ l de solución de HBTU a los viales de la Etapa 1. Se taparon y agitaron los viales a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminaron los disolventes en Genevac. Al residuo se añadieron 3000 μ l de DCE y 2000 μ l de NaOH (acuoso) 1 M. y los viales se agitaron a 50 °C durante 30 min. La capa orgánica inferior (2500ul) se recogió en un vial separado. Se añadieron 2.000 μ l de DCE a los viales de origen. El vial fue sometido a vórtex y la capa orgánica inferior (200ul) se transfirió al vial de recolección. Los viales de recolección se secaron bajo alto vacío y los productos se disolvieron en DMSO (1000ul) y las muestras se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20mmID x 50mm) at 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

Procedimiento general 11

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.

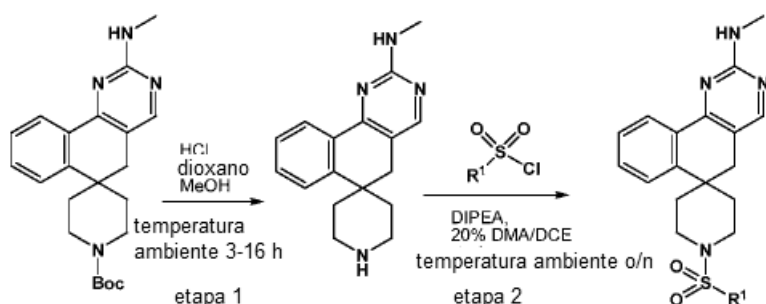


- 5 Etapa 1: Se preparó una solución 0,1 M de 2-(metilamino)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-l'-carboxilato de terc-butilo en metanol. Se dispensaron 500 µl de esta solución a los viales. Se añadieron 500 µl de HCl 4 M en dioxano. Se taparon y agitaron los viales a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas. Se evaporaron los disolventes en Genevac.

- 10 Etapa 2: Se dispensaron 500 µl de DCE y 400 µl de DMA a los viales de la Etapa 1. Se añadieron 30 µl de DIPEA (puro) a los viales de la Etapa 1. Se agitaron los viales para disolver. Se prepararon soluciones de aldehídos como 0,1 M en DCE. Se preparó una solución de $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ como 0,3 M en DCM. Se dispensaron 525 µl de soluciones de aldehído a los viales de la Etapa 1. Se añadieron 500 µl de solución de $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ a los viales de la Etapa 1. Se taparon y se los dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. A estos viales, se añadieron 1500 µl de DCE y 2000 µl de solución de hidróxido de amonio (acuosa) al 10%. Se transfirieron 2500 µl de la capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se dispensaron 2000 µl de DCE a los viales de origen y se agitaron. Nuevamente se transfirieron 2000 µl de capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se eliminó el disolvente del vial de recolección en Genevac. Se añadieron 1000 µl de DMSO a los viales de recolección y los productos se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 µm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.
- 20

Procedimiento general 12

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.



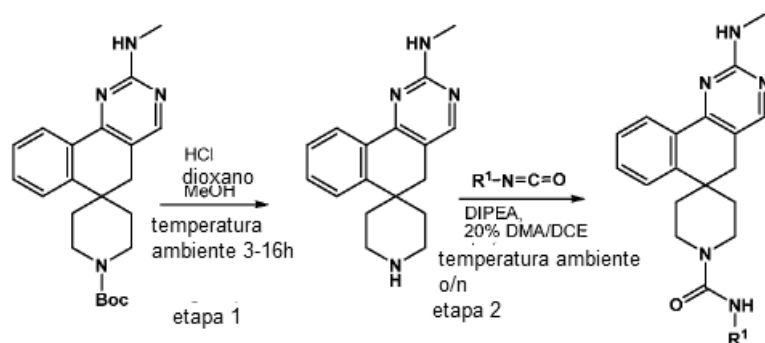
- 25 Etapa 1: Se preparó una solución 0,1 M de 2-(metilamino)-SH-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-l'-carboxilato de terc-butilo en metanol. Se dispensaron 500 µl de esta solución a los viales. Se añadieron 500 µl de HCl 4 M en dioxano. Se taparon y agitaron los viales a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas. Se evaporaron los disolventes en Genevac.

- 30 Etapa 2: Se dispensaron 500 µl de DCE y 400 µl de DMA a los viales de la Etapa 1. Se dispensaron 30 µl de DIPEA (puro) a los viales de la Etapa 1. Se agitaron los viales para disolver. Se preparó una solución de cloruros de sulfonilo como 0,1 M en DCE. Se dispensaron 525 µl de soluciones de cloruro de sulfonilo a los viales de la Etapa 1. Se taparon y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron 1500 µl de DCE y 2000 µl de agua a los viales y se sometieron a vórtex y se centrifugó. Se transfirieron 2500 µl de capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se dispensaron 2000 µl de DCE a los viales de origen y se agitaron. Nuevamente se transfirieron 2000 µl de capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se eliminó el disolvente del vial de
- 35

recolección en Genevac. Se añadieron 1000 µl de DMSO a los viales de recolección y los productos se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10µm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

5 Procedimiento general 13

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.



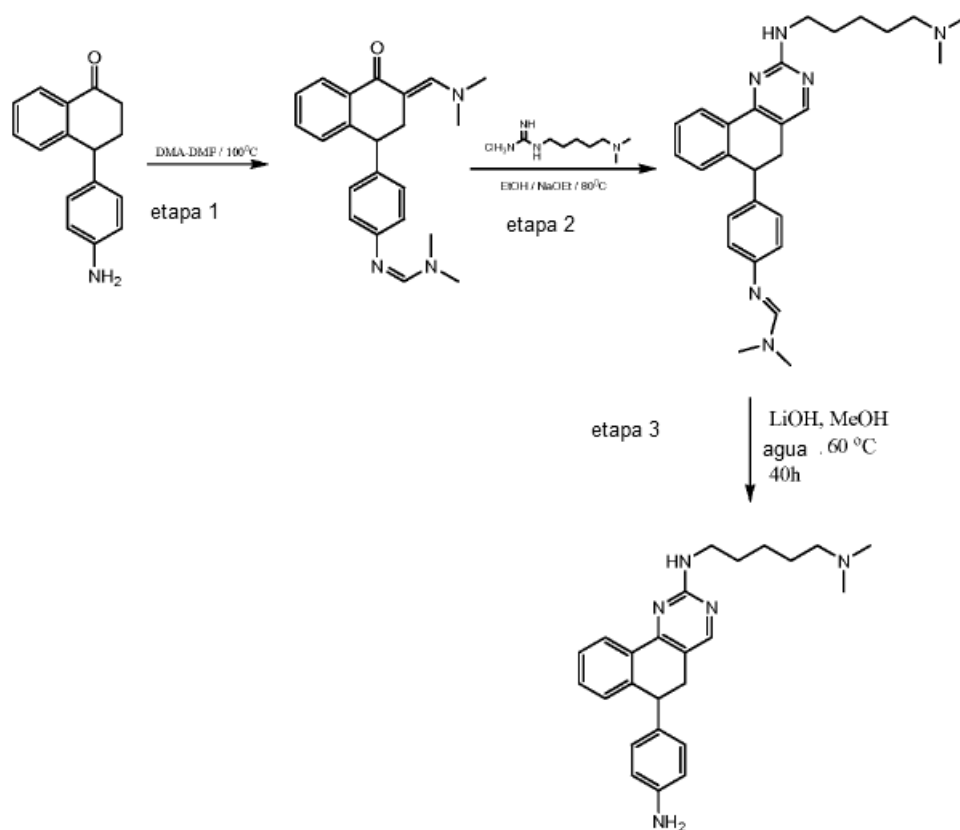
10 Etapa 1: Se preparó una solución 0,1 M de 2-(metilamino)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-l'-carboxilato de terc-butilo en metanol. Se dispensaron 500 µl de esta solución a los viales. Se añadieron 500 µl de HCl 4 M en dioxano. Se taparon y agitaron los viales a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas. Se evaporaron los disolventes en Genevac.

15 Etapa 2: Se dispensaron 500 µl de DCE y 400 µl de DMA a los viales de la Etapa 1. Se dispensaron 30µl DIPEA (puro) a los viales de la Etapa 1. Se agitaron los viales para disolver. Se preparó una solución de isocianato como 0,1 M en DCE. Se dispensaron 525 µl de soluciones de isocianato a los viales de la Etapa 1. Se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron 1500 µl de DCE y 2000 µl de agua a los viales y se sometieron a vórtex y se centrifugaron. Se transfirieron 2500 µl de capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se dispensaron 2000 µl de DCE a los viales de origen y se agitaron. Nuevamente se transfirieron 2000 µl de capa orgánica inferior a los viales de recolección. Se eliminó el disolvente del vial de recolección en Genevac.

20 Se añadieron 1000 µl de DMSO a los viales de recolección y las muestras se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 µm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

Procedimiento general 14

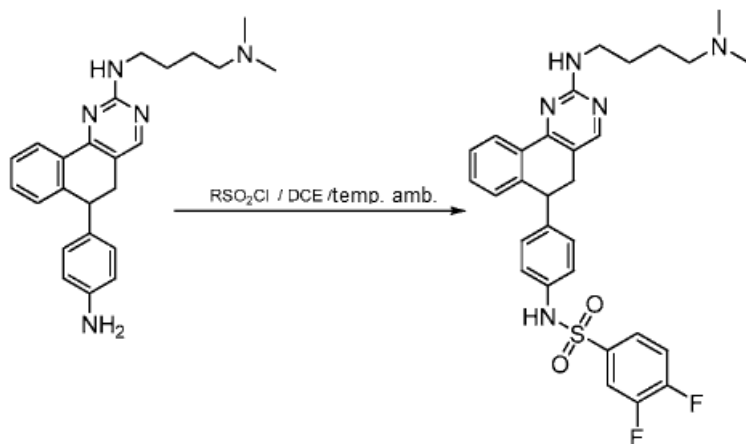
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo.



- 5 Etapa 1: Síntesis de (Z)-N'-(4-((E)-3-((dimetilamino)metileno)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida. Una mezcla de 4-(4-aminofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (6,0g, 25,3mmol) y DMF-DMA (60mls, 10 volúmenes) se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se destiló y el residuo se agitó en EtOAc a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes se filtraron y se enjuagaron sobre el filtro con agua. Después del secado, el producto se proporcionó como un sólido amarillo (8,6g, 98%). LCMS m/e 348 [M+H].
- 10 Etapa 2: Síntesis de (E)-N'-(4-(2-(5-(dimetilamino)pentilamino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida. Una mezcla de (E)-N'-(4-((E)-3-((dimetilamino)metileno)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida (500mg, 1,44mmol), EtOH (26mls), 21% p/p NaOEt-EtOH (500μl) y guanidina (1 equivalente, 301mg) se agitó a 80°C durante 28 horas. La mezcla de reacción después se destiló y se captó en EtOAc y se lavó con agua antes de ser secada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir una espuma amarilla (657mg, cuantitativo).
- 15 Etapa 3: Síntesis de N1-(6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N5,N5-dimetilpentano-1,5-diamina. Una mezcla de (E)-N,N-dimetil-N'-(4-(2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)formimidamida (2,73g, 5,64mmol), MeOH (16,4mls), agua (65,5mls) y LiOH (32eqs, 4,32g) se agitó a 60°C durante 40 horas. La mezcla de reacción después se concentró para eliminar MeOH y su pH se ajustó hasta 9 utilizando HCl 6N. La mezcla acuosa después se lavó dos veces con EtOAc y los elementos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el producto como espuma de color marrón (1,40g, 3,27mmol, 58% de rendimiento). ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,80 (br s, 1h), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (quintet, J = 8,0Hz, 2H), 7,12 (s, 3H), 7,07 (m, 1H), 4,38 (t, J = 6,4Hz, 1H), 3,38 (br s, 1H), 3,02-3,15 (m, 4H), 2,75 (s, 4H), 2,49 (t, J = 6,0Hz, 2H), 1,61-1,69 (m, 4H), 1,35-1,40 (m, 2H). LCMS m/e 402 (M+H).
- 20
- 25

Procedimiento general 15

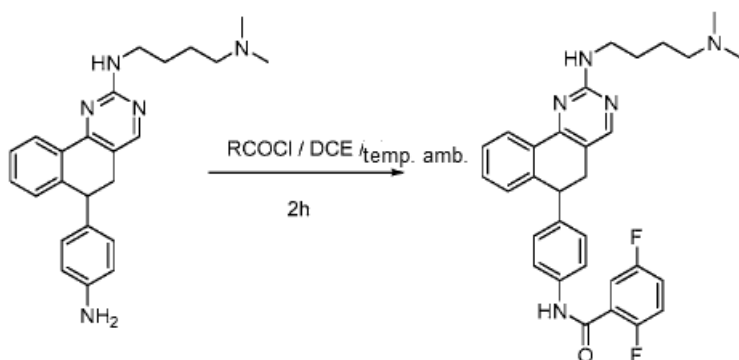
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo en la síntesis de N-(4-(2-(4-(dimetilamino)butilamino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)-3,4-difluorobencenosulfonamida.



A una solución de N1-(6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N5,N5-dimetilpentano-1,5-diamina (30mg, 75μmol) en DCE (600μl) se añadió cloruro de 3,4-difluorofenil sulfonilo (10mg, 1 equivalente) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción después se lavó con agua, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir como un polvo blancuzco (7mg, 17%). Se produjo el producto como un polvo amarillo (7mg, 17%). M.p.=70-73°C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10,35 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (t, J= 8,4Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 6,97 (s, 3H), 4,24 (t, J= 6,4Hz, 1H), 3,36 (br s, 2H), 2,93-3,05 (m, 4H), 2,73 (d, J= 4,8Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,06 (d, J= 4,0Hz, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,57 (s, 2H). LCMS m/e 564 (M+H). Los ejemplos de biblioteca se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 μm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

Procedimiento general 16

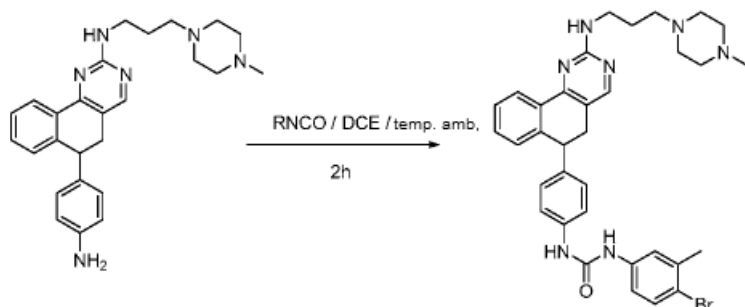
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo en la síntesis de N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2,5-difluorobenzamida.



6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina (21mg, 50μmol) in dicloroetano (8004) se trató con cloruro de 2,5-difluoro benzoilo (1 equivalente, 50μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las reacciones se controlaron en cuanto a compleción y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Las muestras se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10 μm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.. LCMS 528 (M+1).

Procedimiento general 17

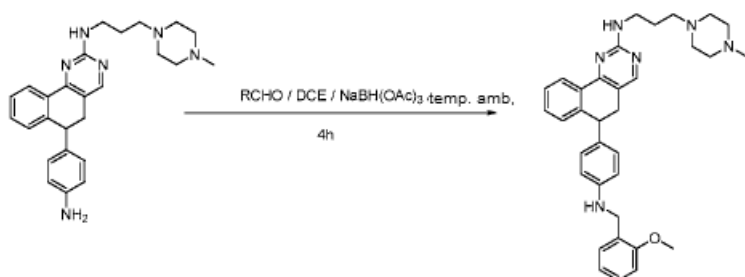
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo en la síntesis de 1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-(4-(2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)urea.



Una mezcla de 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina (21mg, 50μmol), 1-bromo-4-isocianato-2-metilbenceno (1 equivalente, 50 μmol) y dicloroetano (800μl) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó para la compleción y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La muestra se purificó por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10μm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

Procedimiento general 18

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse convenientemente mediante el procedimiento general que se muestra más abajo en la síntesis de 6-(4-(2-metoxibencilamino)fenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



Una mezcla de 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina (21mg, 50μmol), dicloroetano (800μl), NaBH(OAc)3 (42mg, 4 equivalentes) y 2-metoxi benzaldehído (4 equivalentes, 100μmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron diclorometano (3mls) y agua (2mls) a cada vial y se agitaron. La capa orgánica se recolectó en un vial separado, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Las muestras se purificaron por cromatografía de fase inversa en un sistema de LC/UV/MS preparativa usando un fraccionamiento de masa provocado. Los compuestos se eluyeron a partir de la columna de HPLC (Maccel 120-10-C18 SH 10μm 20mmID x 50mm) a 88ml/min con gradiente de acetonitrilo/agua utilizando TFA al 0,1% como modificador.

3. Procedimientos de tratamiento

La presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de un trastorno de células proliferativas en un sujeto que lo necesita mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I-III. El trastorno de células proliferativas puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención además proporciona el uso de un compuesto de fórmula I-III para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno de células proliferativas.

La presente invención también proporciona procedimientos para proteger contra un trastorno de células proliferativas en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I-III a un sujeto que necesita dicho tratamiento. El trastorno de células proliferativas puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I-III para

la preparación de un medicamento útil para la prevención de un trastorno de células proliferativas.

Como se utiliza en la presente memoria, a "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene un trastorno de células proliferativas, o un sujeto que tiene un riesgo incrementado de desarrollar un trastorno proliferativo celular en relación con la población en general. Un sujeto que lo necesita puede tener una afección precancerosa. Preferentemente, un sujeto que lo necesita tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, primate, aves, ratones, ratas, aves, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o cerdo. Preferentemente, el mamífero puede ser un ser humano.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "trastorno de células proliferativas" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de las células puede conducir al desarrollo de una enfermedad o afección no deseada, que puede o no puede ser cancerosa. El trastorno de células proliferativas ilustrativo de la invención abarca una variedad de afecciones en donde la división celular está desregulada. El trastorno de células proliferativas ilustrativo incluye, pero no se limita a, neoplasmas, tumores benignos, tumores malignos, afecciones pre-cancerosas, tumores in situ, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas, y células que se dividen rápidamente. El término "células que se dividen rápidamente" como se utiliza en la presente memoria se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor de lo esperado o se observa entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno de células proliferativas incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno de células proliferativas incluye cáncer. Preferentemente, los procedimientos previstos en el presente documento se utilizan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como, tumores hematológicos y / o tumores malignos. Una "célula precáncer" o "células precancerosas" es una célula que manifiesta un trastorno de células proliferativas que es un precáncer o una afección precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno de células proliferativas que es un cáncer. Cualquier medio de medición reproducible puede ser utilizado para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o precancerosas pueden ser células identificadas por tipificación histológica o clasificación de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o precancerosas pueden ser células identificadas por el uso de marcadores moleculares apropiados.

Las afecciones o trastornos no cancerosos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; afecciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; shock séptico; shock endotóxico; sepsis gramnegativa; síndrome de shock tóxico; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; afección pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; psoriasis; eczema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; reestenosis; malaria cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; trauma neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor crónico y agudo; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular; bursitis; tendinitis; tenosinovitis; hernia, rupturas, o síndrome de disco intervertebral prolapsado; osteopetrosis; trombosis; reestenosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tal como osteoporosis; reacción de injerto contra huésped; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tal como Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de la gripe y citomegalovirus; diabetes mellitus.

Los cánceres ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de la corteza suprarrenal, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del conducto anal, cáncer del apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer de las vías biliares extrahepáticas, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de hueso y articulación, osteosarcoma y histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral / glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodermiales primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico y de la vía visual, cáncer de mama, los adenomas bronquiales / carcinoides, tumor carcinoide, gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cáncer infantil, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma de células T cutáneas, neoplasia linfoide, micosis fungoide, síndrome de Sezary, cáncer endometrial, cáncer de esófago, tumor extracraneal de células germinales, tumores de células germinales extragonadales, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumores de células germinales de ovario, glioma de tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de islotes (páncreas endocrino), Sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células peludas, cáncer de labio y la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar de células pequeñas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia de

Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer metastásico del cuello escamoso, cáncer de boca, cáncer de lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas / mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de boca, cáncer de la cavidad oral, cáncer de la orofaringe, cáncer ovárico, cáncer epitelial de ovario, tumor de bajo potencial maligno de ovario, cáncer pancreático, cáncer pancreático de células islote, cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas / mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer de recto, pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula salival, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma del timo, cáncer tiroideo, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de la uretra, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer del cuerpo útero, cáncer vaginal, cáncer de vulva, tumor de Wilms

Un "trastorno de células proliferativas del sistema hematológico" es un trastorno de células proliferativas que implican células del sistema hematológico. Un trastorno de células proliferativas del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasmas de mastocitos, mielodisplasia, gammapatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mieloide crónica, metaplasia mieloide agnógena, y trombocitopenia esencial. Un trastorno de células proliferativas del sistema hematológico puede incluir hiperplasia, displasia, y metaplasia de las células del sistema hematológico. Preferentemente, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno hematológico de células proliferativas de la presente invención. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas infantiles, y linfomas de origen cutáneo y linfocítico), leucemia (leucemia infantil incluyendo, leucemia de células peludas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides neoplasmas de mastocitos.

Un "trastorno de células proliferativas del pulmón" es un trastorno de células proliferativas que implican células del pulmón. Los trastornos de células proliferativas del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células pulmonares. Los trastornos de células proliferativas del pulmón pueden incluir cáncer pulmonar, un precáncer o afección precancerosa del pulmón, crecimientos benignos o lesiones del pulmón, y crecimientos malignos o lesiones del pulmón, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del pulmón. Preferentemente, Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cáncer pulmonar o trastornos de células proliferativas del pulmón. El cáncer pulmonar puede incluir todas las formas de cáncer del pulmón. El cáncer pulmonar puede incluir neoplasmas malignos de pulmón, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer pulmonar puede incluir cáncer pulmonar de células pequeñas ("CEP"), cáncer pulmonar de células no pequeñas ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, carcinoma de células adenoescamosas, y mesotelioma. El cáncer pulmonar puede incluir "carcinoma de cicatriz", carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes, y carcinoma neuroendocrino de células grandes. El cáncer pulmonar puede incluir neoplasias de pulmón que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Los trastornos de células proliferativas del pulmón puede incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células pulmonares. Los trastornos de células proliferativas del pulmón puede incluir cáncer pulmonar, afección precancerosa del pulmón. Los trastornos de células proliferativas del pulmón pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia del pulmón. Los trastornos de células proliferativas del pulmón puede incluir hiperplasia inducida por el amianto, metaplasia escamosa, y metaplasia mesotelial reactiva benigna. Los trastornos de células proliferativas del pulmón pueden incluir sustitución del epitelio cilíndrico por epitelio escamoso estratificado, y displasia de la mucosa. Las personas expuestas a agentes ambientales nocivos inhalados tal como humo del cigarrillo y amianto pueden estar en mayor riesgo de desarrollar trastornos de células proliferativas del pulmón. Las enfermedades pulmonares previas que pueden predisponer a las personas a desarrollar trastornos de células proliferativas del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrotizante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonitis intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante, y enfermedad de Hodgkin.

Un "trastorno de células proliferativas del colon" es un trastorno de células proliferativas que implican células del colon. Preferentemente, el trastorno de células proliferativas del colon es cáncer de colon. Preferentemente, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cáncer de colon o trastornos de células proliferativas del colon. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer del colon. El cáncer de colon puede incluir cáncer de colon esporádico y hereditario. El cáncer de colon puede incluir neoplasmas malignos de

colon, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células adenoescamosas. El cáncer de colon puede estar asociado a un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon puede ser causado por un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal sin poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil.

Los trastornos de células proliferativas del colon pueden incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células del colon. Los trastornos de células proliferativas del colon pueden incluir cáncer de colon, afección precancerosa del colon, pólipos adenomatosos del colon y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno de células proliferativas del colon puede incluir adenoma. Los trastornos de células proliferativas del colon pueden caracterizarse por hiperplasia, metaplasia, y displasia del colon. Las enfermedades del colon previas que pueden predisponer a las personas a desarrollar trastornos de células proliferativas del colon pueden incluir cáncer de colon previo. La enfermedad actual que puede predisponer a las personas a desarrollar trastornos de células proliferativas del colon puede incluir enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Un trastorno de células proliferativas del colon puede estar asociada a una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC. Un individuo puede tener un riesgo elevado de desarrollar un trastorno de células proliferativas del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC.

Un "trastorno de células proliferativas del páncreas" es un trastorno de células proliferativas que implican células del páncreas. Los trastornos de células proliferativas del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células pancreáticas. Los trastornos de células proliferativas del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, un precáncer o afección precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas, y displasia del páncreas, crecimientos benignos o lesiones del páncreas, y crecimientos malignos o lesiones del páncreas, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del páncreas. El cáncer pancreático incluye todas las formas de cáncer del páncreas. El cáncer pancreático puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células gigantes pleomórficas, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma de células grandes no clasificadas, carcinoma de células pequeñas, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistoadenoma mucinoso, neoplasia quística papilar, y cistoadenoma serosa. El cáncer pancreático también puede incluir neoplasmas pancreáticos que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Un "trastorno de células proliferativas de la próstata" es un trastorno de células proliferativas que implican células de la próstata. Los trastornos de células proliferativas de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células de próstata. Los trastornos de células proliferativas de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, un precáncer o afección precancerosa de la próstata, crecimientos benignos o lesiones de la próstata, y crecimientos malignos o lesiones de la próstata, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la próstata. Los trastornos de células proliferativas de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la próstata.

Un "trastorno de células proliferativas de la piel" es un trastorno de células proliferativas que implican células de la piel. Los trastornos de células proliferativas de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células de la piel. Los trastornos de células proliferativas de la piel pueden incluir un precáncer o afección precancerosa de la piel, crecimientos benignos o lesiones de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros crecimientos malignos o lesiones de la piel, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la piel. Los trastornos de células proliferativas de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la piel.

Un "trastorno de células proliferativas del ovario" es un trastorno de células proliferativas que implica células del ovario. El trastorno de células proliferativas del ovario puede incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células del ovario. El trastorno de células proliferativas del ovario puede incluir un precáncer o afección precancerosa del ovario, crecimientos benignos o lesiones del ovario, cáncer de ovario, crecimientos malignos o lesiones del ovario, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distinto del ovario. Los trastornos de células proliferativas de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de las células del ovario.

Un "trastorno de células proliferativas de la mama" es un trastorno de células proliferativas que implica células de la mama. El trastorno de células proliferativas de la mama puede incluir todas las formas de trastornos de células proliferativas que afectan las células mamarias. El trastorno de células proliferativas de la mama puede incluir cáncer de mama, un precáncer o afección precancerosa de la mama, crecimientos benignos o lesiones de la mama, y crecimientos malignos o lesiones de la mama, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la mama. El trastorno de células proliferativas de la mama puede incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la mama.

Un trastorno de células proliferativas de la mama puede ser una afección precancerosa de la mama. Las

composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar una afección precancerosa de la mama. Una afección precancerosa de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulain *situ* (LCIS), neoplasia lobular, y crecimiento de etapa 0 o grado 0 o lesión de la mama (por ejemplo, cáncer de mama de etapa 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*). Una afección precancerosa de la mama puede ser clasificada de acuerdo con el sistema de clasificación TNM según lo aceptado por el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), en el que el tumor primario (T) se le ha asignado una etapa de TO o Tis; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una etapa de NO; y en el que a la metástasis a distancia (M) se le ha asignado una etapa de MO.

El trastorno de células proliferativas de la mama puede ser cáncer de mama. Preferentemente, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cáncer de mama. El cáncer de mama incluye todas las formas de cáncer de la mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los que la mama está implicada por otros tumores tal como linfoma, sarcoma o melanoma. Cáncer de mama puede incluir carcinoma de la mama, carcinoma de la mama ductal, carcinoma de la mama lobular, carcinoma de la mama no diferenciado, cistosarcoma filolide de la mamá, angiosarcoma de la mama, y linfoma primario de la mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama de Etapa I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma ductal de la mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo *in situ* con componente intraductal predominante, cáncer inflamatorio de mama, y un carcinoma ductal de la mama con un tipo histológico seleccionado del grupo que consta de comedon, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltrado linfocítico, papilar, seroso, y tubular. El carcinoma lobular de la mama puede incluir carcinoma lobular invasivo, con predominante componente *in situ*, carcinoma lobular invasivo, y carcinoma lobular infiltrante. El cáncer de mama puede incluir enfermedad de Paget, enfermedad de Paget con carcinoma intraductal, y enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de mama con heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Preferentemente, un compuesto de la presente invención puede utilizarse para tratar cáncer de mama. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede surgir en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede surgir en un sujeto femenino. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede surgir en un sujeto femenino premenopáusico o un sujeto femenino postmenopáusico. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede surgir en un sujeto igual a o mayor que 30 años, o un sujeto menor que 30 años. Un cáncer de mama que debe ser tratado ha surgido en un sujeto igual a o mayor que 50 años, o un sujeto menor que 50 años. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede surgir en un sujeto igual a o mayor que 70 años, o un sujeto menor que 70 años.

Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2, o p53. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como que tiene una amplificación del gen HER2/neu, como que sobreexpresa HER2/neu, o como que tiene un nivel bajo, intermedio o alto de la expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado para un marcador seleccionado del grupo que consiste en receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor del factor de crecimiento humano epidérmico-2, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, y c-Met. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como ER-desconocido, rico en Ero pobre en ER. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como ER-negativo o ER-positivo. La tipificación ER de un cáncer de mama puede realizarse mediante cualquier medio reproducible. La tipificación ER de un cáncer de mama puede realizarse como se expone en Onkologie 27: 175-179 (2004). Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como PR-desconocido, rico en Pro pobre en PR. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como PR-negativo o PR-positivo. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como receptor positivo o receptor negativo. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede ser tipificado como que está asociado a niveles sanguíneos elevados de CA 15-3, o CA 27-29, o ambos.

Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir a tumor de la mama que está asociado a una biopsia de ganglio linfático centinela negativo (SLN). Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir un tumor de la mama que está asociado a una biopsia de ganglio linfático centinela positivo (SLN). Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir un tumor de la mama que está asociado a uno o más ganglios linfático axilares positivos, en el que los ganglios linfático axilares han sido clasificados pro etapas mediante cualquier procedimiento aplicable. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir un tumor de la mama que ha sido tipificado como que tiene estado ganglionar negativo (por ejemplo, nodo negativo) o estado ganglionar positivo (por ejemplo, nodo positivo). Un cáncer de mama que debe ser tratado puede incluir un tumor de la mama que ha hecho metástasis a otros lugares en el cuerpo. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede clasificarse como que tiene metástasis en una ubicación seleccionada del grupo formado por los huesos, pulmón, hígado, o cerebro. Un cáncer de mama que debe ser tratado puede clasificarse de acuerdo a una característica seleccionada de grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, de avance local, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, diagnóstico reciente, recurrente, e inoperable.

Un compuesto de la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir un trastorno de células proliferativas de la mama, o para tratar o prevenir cáncer de mama, en un sujeto que tiene un riesgo incrementado de desarrollar

cáncer de mama respecto de la población en general. Un sujeto con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama respecto de la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares o antecedentes personales de cáncer de mama. Un sujeto con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama respecto de la población en general es un sujeto femenino que tiene una línea germinal o mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama respecto de la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares de cáncer de mama y una línea germinal o mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama respecto de la población en general es un sujeto femenino quien tiene más de 30 años, más de 40 años, más de 50 años, más de 60 años, más de 70 años, más de 80 años, o más de 90 años. Un sujeto con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama respecto de la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), neoplasia lobular, o un crecimiento de etapa 0 o lesión de la mama (por ejemplo, cáncer de mama de etapa 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*).

Un cáncer de mama que debe ser tratado histológicamente puede graduarse de acuerdo con el sistema de Scarff-Bloom-Richardson, en donde a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación de conteo de mitosis de 1, 2, o 3; una puntuación de pleiomorfismo nuclear de 1, 2, o 3; una puntuación de formación de túbulos de 1, 2, o 3; y una puntuación total de Scarff-Bloom-Richardson, de entre 3 y 9. A un cáncer de mama que debe ser tratado se le puede asignar un grado tumoral según el Panel Internacional de Consenso sobre el tratamiento de cáncer de mama seleccionado del grupo que consiste en grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3, o grado 3.

Un cáncer que debe ser tratado puede ser clasificado por etapas de acuerdo al sistema de clasificación TNM del Comité Conjunto Norteamericano sobre el Cáncer (AJCC), en el que al tumor (T) se le ha asignado una etapa de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, o T4d; y en el que a las glándulas linfáticas regionales (N) se les ha asignado una etapa de NX, NO, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, o N3c; y en el que a la metástasis distante (M) se le puede asignar una etapa de MX, MO, o MI. Un cáncer que debe ser tratado clasificado por etapas de acuerdo a la clasificación del Comité Conjunto Norteamericano sobre el Cáncer (AJCC), como Etapa I, Etapa IIA, Etapa IIB, Etapa IIIA, Etapa IIIB, Etapa IIIC, o Etapa IV. A un cáncer que debe ser tratado se le puede asignar un grado de acuerdo a una clasificación de AJCC como Grado GX (por ejemplo, el grado no puede evaluarse), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que debe ser tratado puede ser clasificado por etapas de acuerdo una clasificación patológica de AJCC (pN) de pNX, pNO, PNO (I-), PNO (I+), PNO (mol-), PNO (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1 c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3 a, pN3b, o pN3 c.

Un cáncer que debe ser tratado puede incluir un tumor que se ha determinado que es menor que o igual a aproximadamente 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que debe ser tratado puede incluir un tumor que se ha determinado que es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que debe ser tratado puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor que o igual a aproximadamente 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que debe ser tratado puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor que 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que debe ser tratado puede clasificarse por la apariencia microscópica como bien diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado, o no diferenciado. Un cáncer que debe ser tratado puede clasificarse por la apariencia microscópica con respecto a recuento de mitosis (por ejemplo, cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (por ejemplo, cambio en células). Un cáncer que debe ser tratado puede clasificarse por la apariencia microscópica como que está asociado a áreas de necrosis (por ejemplo, áreas de células moribundas o degeneración). Un cáncer que debe ser tratado puede clasificarse como que tiene un cariotipo anormal, que tiene un número anormal de cromosomas, o que tiene uno o más cromosomas que son anormales en apariencia. Un cáncer que debe ser tratado puede clasificarse como aneuploide, triploide, tetraploide, o como que tiene una ploidía alterada. Un cáncer que debe ser tratado puede clasificarse como que tiene una translocación cromosómica, o una delección o duplicación de un cromosoma entero, o una región de delección, duplicación o amplificación de una porción de un cromosoma.

Un cáncer que debe ser tratado puede ser evaluado por la citometría de ADN, citometría de flujo, o citometría de imagen. Un cáncer que debe ser tratado puede ser tipificado como que tiene 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% de células en la Etapa de síntesis de la división celular (por ejemplo, en la fase S de la división celular). Un cáncer que debe ser tratado puede tipificarse como que tiene una baja fracción de fase S o una fracción elevada de fase S.

Como se utiliza en la presente memoria, una "célula normal" es una célula que no puede ser clasificarse como parte de un "trastorno de células proliferativas". Una célula normal carece de crecimiento no regulado o anormal, o ambos, que puede llevar al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada. Preferentemente, una célula normal normalmente en funcionamiento mecanismos de control del ciclo celular.

Como se utiliza en la presente memoria, "contactar una célula" se refiere a una afección en la cual un compuesto u otra composición de materia está en contacto directo con una célula, o está lo suficientemente cerca para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

Como se utiliza en la presente memoria, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente invención que ha sido o será probado en uno o más ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo*, con el fin de determinar si es probable que ese compuesto provoque una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser

humano que está siendo buscada por un investigador o clínico. Un compuesto candidato es un compuesto de fórmula I-III. La respuesta médica o biológica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o prevención de un trastorno de células proliferativas. Los ensayos biológicos in vitro o in vivo pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de cambio de movilidad electroforética, ensayos de gen indicador, ensayos de viabilidad celular in vitro, y ensayos descritos en el presente documento.

Como se utiliza en la presente memoria, "monoterapia" se refiere a la administración de un compuesto terapéutico o activo simple a un sujeto lo necesita. Preferentemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo. Por ejemplo, la monoterapia de cáncer con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, a un sujeto que necesita el tratamiento del cáncer. La monoterapia puede contrastarse con la terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferentemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente invención es más eficaz que la terapia de combinación en la inducción de un efecto biológico deseado.

Como se utiliza en la presente memoria, "tratamiento" o "tratar" describe la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

Un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede también ser utilizado para prevenir una enfermedad, trastorno o afección. Como se utiliza en la presente memoria, "prevenir" o "prevención" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, trastorno o afección.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "aliviar" es destinado a describir un proceso por el cual la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno es disminuido. Es importante destacar que un signo o síntoma puede ser aliviado sin ser eliminado. En una realización preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención lleva a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, la eliminación no es necesaria. Se espera que las dosis eficaces disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como cáncer que puede ocurrir en varias ubicaciones, es aliviado si la gravedad del cáncer se reduce en al menos una de múltiples ubicaciones.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "gravedad" pretende describir el potencial del cáncer para transformarse de un estado precanceroso, o benigno, a un estado maligno. Alternativamente, o además, gravedad está destinado a describir una etapa de cáncer, por ejemplo, según el sistema TNM (aceptado por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC)) o por otros Procedimientos reconocidos en la técnica. La etapa de cáncer se refiere a la gravedad o grado del cáncer, en base a factores tal como la ubicación del tumor primario, tamaño del tumor, número de tumores, afectación del ganglio linfático (diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos). Alternativamente, o además, gravedad pretende describir el grado del tumor mediante Procedimientos reconocidos en la técnica (véase, el Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov). El grado de tumor es un sistema utilizado para clasificar las células de cáncer en términos de qué tan anormales se ven bajo un microscopio y con qué rapidez es probable que crezcan y se propaguen los tumores. Hay muchos factores que se consideran al determinar el grado del tumor, incluyendo la estructura y patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos que se utilizan para determinar el grado del tumor varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también llamado diferenciación, que se refiere a cuanto se asemejan las células tumorales a las células normales del mismo tipo de tejido (véase, Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov). Por otra parte, la gravedad describe un grado nuclear, que se refiere a la forma y tamaño del núcleo en las células tumorales y el porcentaje de células tumorales que se dividen (véase, Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov).

En otro aspecto de la invención, la gravedad describe el grado en que un tumor ha secretado factores de crecimiento, ha degradado la matriz extracelular, se convierte en vascularizado, ha perdido adhesión a tejidos yuxtapuestos, o se ha hecho metástasis. Por otra parte, la gravedad describe el número de lugares a los que un tumor primario ha hecho metástasis. Por último, la gravedad incluye la dificultad de tratar los tumores de diferentes tipos y lugares. Por ejemplo, tumores inoperables, aquellos cánceres que tienen un mayor acceso a múltiples sistemas del cuerpo (tumores inmunológicos y hematológicos), y aquellos que son los más resistentes a los tratamientos tradicionales se consideran más graves. En estas situaciones, la prolongación de la esperanza de vida del sujeto y / o la reducción del dolor, disminuyendo la proporción de células cancerosas o la restricción de células a un sistema, y la mejora de la etapa del cáncer / grado tumoral / grado histológico / grado nuclear se consideran aliviar un signo o síntoma del cáncer.

Como se utiliza en la presente memoria el término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, dolencia, lesión, o que algo no está bien en el cuerpo. Los síntomas son sentidos o notados por el individuo que experimenta el síntoma, pero pueden no ser fácilmente observados por otros. Otros se definen como no

profesionales de la salud.

Como se utiliza en la presente memoria el término "signo" también se define como una indicación de que algo no está bien en el cuerpo. Pero los signos son definidos como cosas que pueden ser vistas por un médico, enfermera, u otro profesional de la salud.

- 5 Cáncer es un grupo de enfermedades que pueden causar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán donde está el cáncer, el tamaño del cáncer, y cómo afecta a los órganos o estructuras cercanos. Si un cáncer se disemina (metástasis), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.

10 A medida que un cáncer crece, comienza a empujar en órganos cercanos, vasos sanguíneos, y nervios. Esta presión crea algunos de los signos síntomas del cáncer. Si el cáncer está en un área crítica, tal como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede causar síntomas tempranos.

15 Pero a veces los cánceres comienzan en lugares en los que no causan ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido bastante grande. Los cánceres de páncreas, por ejemplo, por lo general no crecen lo suficiente para hacerse sentir desde el exterior del cuerpo. Algunos cánceres pancreáticos no causan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de los nervios cercanos (esto causa un dolor de espalda). Otros crecen alrededor de la vía biliar, que bloquea el flujo de la bilis y conduce a una coloración amarillenta de la piel conocida como ictericia. En el momento en que un cáncer pancreático produce estos signos o síntomas, por lo general ha llegado a una etapa avanzada.

20 Un cáncer también puede causar síntomas de fiebre tal como, fatiga, o pérdida de peso. Esto puede deberse a que las células cancerosas consumen gran parte de las sustancias de liberación o suministro de energía del cuerpo que cambian el metabolismo del cuerpo o el cáncer puede provocar que el sistema inmunológico reaccione de manera que produzca estos síntomas.

25 Algunas veces, las células cancerosas segregan sustancias en el torrente sanguíneo que causan síntomas que habitualmente no se cree que resulten de cánceres. Por ejemplo, algunos tipos de cáncer del páncreas pueden liberar sustancias que hacen que se desarrollen coágulos sanguíneos en las venas de las piernas. Algunos cánceres pulmonares fabrican sustancias similares a las hormonas que afectan los niveles de calcio en sangre, qué afectan nervios y músculos provocando debilidad y mareos.

30 El cáncer presenta varios signos generales o síntomas que se presentan cuando una variedad de subtipos de células cancerosas están presentes. La mayoría de las personas con cáncer perderá peso en algún momento con su enfermedad. Una pérdida de peso (involuntaria) no explicada de 10 libras o más puede ser el primer signo de cáncer, en particular el cáncer del páncreas, estómago, esófago, o pulmón.

La fiebre es muy común con el cáncer, pero es más frecuente en la enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, sobre todo si el cáncer o su tratamiento afecta el sistema inmunológico y hace que sea más difícil que el cuerpo combata las infecciones. Con menos frecuencia, la fiebre puede ser una señal temprana de cáncer, tal como con leucemia o linfoma.

35 La fatiga puede ser un síntoma importante medido que el cáncer progresa. Puede suceder pronto, sin embargo, en los cánceres tal como con leucemia, o si el cáncer está causando una pérdida continua de sangre, como en algunos cánceres de estómago o de colon.

El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos tipos de cáncer tal como cánceres de hueso o cáncer testicular. Pero más a menudo el dolor es un síntoma de la enfermedad avanzada.

40 Junto con los cánceres de la piel (véase la sección siguiente), algunos cánceres internos pueden causar síntomas de la piel pueden ser vistos. Estos cambios incluyen la piel que se ve más oscura (hiperpigmentación), amarillo (ictericia), o rojo (eritema); comezón; o crecimiento excesivo de vello.

45 Alternativamente, o además, los subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Los cambios en los hábitos intestinales o función de la vejiga podrían indicar cáncer. El estreñimiento a largo plazo, diarrea, o cambio en el tamaño de las heces puede ser un signo de cáncer de colon. Dolor al orinar, sangre en la orina, o un cambio en la función de la vejiga (tal como micción más frecuente o menos frecuente) podría estar relacionado con cáncer de vejiga o próstata.

50 Los cambios en la condición de la piel o aparición de una nueva enfermedad de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y parecen llagas que no cicatrizan. Un dolor de larga duración en la boca podría ser un cáncer oral, sobre todo en pacientes que fuman, mastican tabaco, o beben con frecuencia alcohol. Llagas en el pene o la vagina pueden ser signos de infección o un cáncer temprano.

El sangrado o secreción podría indicar cáncer. El sangrado inusual puede ocurrir en cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer pulmonar. La sangre en las heces (o heces oscura o de color negro) podría ser un signo de cáncer de colon o cáncer rectal. El cáncer del cuello uterino o endometrio

(revestimiento del útero) puede causar sangrado vaginal. La sangre en la orina puede ser una señal de cáncer de vejiga o riñón. Una secreción sanguinolenta por el pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

- 5 Un bulto o engrosamiento en la mama o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres pueden sentirse a través de la piel, sobre todo en los de mama, testículo, ganglios linfáticos (glándulas), y tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser un signo de cáncer temprano o tardío. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha crecido en tamaño.

La indigestión o dificultad para tragar podría indicar cáncer. Si bien estos síntomas suelen tener otras causas, indigestión o problemas para tragar puede ser un signo de cáncer del esófago, el estómago o faringe (garganta).

- 10 Cambios recientes en una verruga o lunar podría ser indicativo de cáncer. Cualquier verruga, un lunar o peca que cambia de color, tamaño, o forma, o pierde sus fronteras definitivas indica el posible desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la lesión de la piel puede ser un melanoma.

Una tos persistente o ronquera podría ser indicativa de cáncer. Una tos que no desaparece puede ser un signo de cáncer pulmonar. La ronquera puede ser un signo de cáncer de laringe (caja de la voz) o tiroides.

- 15 Si bien los signos y síntomas mencionados anteriormente son los más comunes que se observan con el cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no figuran aquí. Sin embargo, todos los signos reconocidos en la técnica y los síntomas del cáncer se contemplan y están abarcados por la presente invención.

- 20 El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también puede referirse como "regresión del tumor". Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en 5% o más respecto de su tamaño previo al tratamiento; más preferentemente, el tamaño del tumor se reduce en 10% o más; más preferentemente, se reduce en 20% o más; más preferentemente, se reduce en 30% o más; más preferentemente, se reduce en 40% o más; aún más preferentemente, se reduce en 50% o más; y mucho más preferentemente, se reduce en más del 75% o más. El tamaño de un tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un tumor puede medirse como un diámetro del tumor.

- 30 El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en el volumen tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el volumen tumoral se reduce en 5% o más respecto de su tamaño previo al tratamiento; más preferentemente, el volumen tumoral se reduce en 10% o más; más preferentemente, se reduce en 20% o más; más preferentemente, se reduce en 30% o más; más preferentemente, se reduce en 40% o más; aún más preferentemente, se reduce en 50% o más; y mucho más preferentemente, se reduce en más del 75% o más. El volumen tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

- 35 El tratamiento de cáncer da como resultado una disminución en el número de tumores. Preferentemente, después del tratamiento, el número de tumores se reduce en 5% o más respecto del número previo al tratamiento; más preferentemente, el número de tumores se reduce en 10% o más; más preferentemente, se reduce en 20% o más; más preferentemente, se reduce en 30% o más; más preferentemente, se reduce en 40% o más; aún más preferentemente, se reduce en 50% o más; y mucho más preferentemente, se reduce en más del 75%. El número de tumores puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de tumores puede medirse contando los tumores visibles para el ojo desnudo o con un aumento especificado. Preferentemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

- 40 El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio de tumor primario. Preferentemente, después del tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en 5% o más respecto del número previo al tratamiento; más preferentemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en 10% o más; más preferentemente, se reduce en 20% o más; más preferentemente, se reduce en 30% o más; más preferentemente, se reduce en 40% o más; aún más preferentemente, se reduce en 50% o más; y mucho más preferentemente, se reduce en más del 75%. El número de lesiones metastásicas puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de lesiones metastásicas puede medirse contando las lesiones metastásicas visibles para el ojo desnudo o con un aumento especificado. Preferentemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

- 50 El tratamiento de cáncer puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe el vehículo solo. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio se incrementa en más de 30 días; más preferentemente, en más de 60 días; más preferentemente, en más de 90 días; y mucho más preferentemente, en más de 120 días. Un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento de cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio se incrementa en más de 30 días; más preferentemente, en más de 60 días; más preferentemente, en más de 90 días; y mucho más preferentemente, en más de 120 días. Un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento de cáncer puede dar como resultado el incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un profármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio se incrementa en más de 30 días; más preferentemente, en más de 60 días; más preferentemente, en más de 90 días; y mucho más preferentemente, en más de 120 días. Un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe el vehículo solo. El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un profármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo. Preferentemente, la tasa de mortalidad se reduce en más de 2%; más preferentemente, en más de 5%; más preferentemente, en más de 10%; y mucho más preferentemente, en más de 25%. Una reducción en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Una reducción en la tasa de mortalidad de una población puede medirse, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Una reducción en la tasa de mortalidad de una población también puede medirse, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en la velocidad del crecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la velocidad del crecimiento tumoral se reduce en al menos 5% respecto del número previo al tratamiento; más preferentemente, la velocidad del crecimiento tumoral se reduce en al menos 10%; más preferentemente, se reduce en al menos 20%; más preferentemente, se reduce en al menos 30%; más preferentemente, se reduce en al menos 40%; más preferentemente, se reduce en al menos 50%; aún más preferentemente, se reduce en al menos 50%; y mucho más preferentemente, se reduce en al menos 75%. La velocidad del crecimiento tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. La velocidad del crecimiento tumoral puede medirse de acuerdo a un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.

El tratamiento de cáncer puede dar como resultado una reducción en el recrecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el recrecimiento tumoral es menor que 5%; más preferentemente, recrecimiento tumoral es menor que 10%; más preferentemente, menor que 20%; más preferentemente, menor que 30%; más preferentemente, menor que 40%; más preferentemente, menor que 50%; aún más preferentemente, menor que 50%; y mucho más preferentemente, menor que 75%. El recrecimiento tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El recrecimiento tumoral se mide, por ejemplo, mediante la medición de un aumento en el diámetro de un tumor después de una reducción del tumor previo que sigue al tratamiento. Una disminución en el recrecimiento tumoral indicado por el fracaso de los tumores en reaparecer después de que el tratamiento ha sido interrumpido.

El tratamiento o prevención de un trastorno de células proliferativas puede dar como resultado una reducción en la velocidad de proliferación celular. Preferentemente, después del tratamiento, la velocidad de proliferación celular se reduce en al menos 5%; más preferentemente, en al menos 10%; más preferentemente, en al menos 20%; más preferentemente, en al menos 30%; más preferentemente, en al menos 40%; más preferentemente, en al menos 50%; aún más preferentemente, en al menos 50%; y mucho más preferentemente, en al menos 75%. La velocidad de proliferación celular puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. La velocidad de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células que se dividen en una muestra de tejido por unidad de tiempo.

- El tratamiento o prevención de un trastorno de células proliferativas puede dar como resultado una reducción en la proporción de células proliferativas. Preferentemente, después del tratamiento, la proporción de células proliferativas se reduce en al menos 5%; más preferentemente, en al menos 10%; más preferentemente, en al menos 20%; más preferentemente, en al menos 30%; más preferentemente, en al menos 40%; más preferentemente, en al menos 50%; aún más preferentemente, en al menos 50%; y mucho más preferentemente, en al menos 75%. La proporción de células proliferativas puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. Preferentemente, la proporción de células proliferativas se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células de división en relación con el número de células que no se dividen en una muestra de tejido. La proporción de células proliferativas puede ser equivalente al índice mitótico.
- El tratamiento o prevención de un trastorno de células proliferativas puede dar como resultado una reducción en el tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce en al menos 5% respecto de su tamaño previo al tratamiento; más preferentemente, se reduce en al menos 10%; más preferentemente, se reduce en al menos 20%; más preferentemente, se reduce en al menos 30%; más preferentemente, se reduce en al menos 40%; más preferentemente, se reduce en al menos 50%; aún más preferentemente, se reduce en al menos 50%; y mucho más preferentemente, se reduce en al menos 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un área o zona de proliferación celular puede medirse como un ancho o diámetro de un área o zona de proliferación celular.
- El tratamiento o prevención de un trastorno de células proliferativas puede dar como resultado una disminución en el número o proporción de células que tienen una apariencia o morfología anormal. Preferentemente, después del tratamiento, el número de células que tiene una morfología anormal se reduce en al menos 5% respecto de su tamaño previo al tratamiento; más preferentemente, se reduce en al menos 10%; más preferentemente, se reduce en al menos 20%; más preferentemente, se reduce en al menos 30%; más preferentemente, se reduce en al menos 40%; más preferentemente, se reduce en al menos 50%; aún más preferentemente, se reduce en al menos 50%; y mucho más preferentemente, se reduce en al menos 75%. Una apariencia o morfología celular anormal puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. Una morfología celular anormal puede medirse mediante microscopía, por ejemplo, utilizando un microscopio invertido de cultivo de tejidos. Una morfología celular anormal puede tomar la forma de pleiomorfismo nuclear.
- Como se utiliza en la presente memoria, el término "selectivamente" significa que tiende a ocurrir a una frecuencia más alta en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones de células. Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, actúa selectivamente en un cáncer o célula precancerosa, pero no en una célula normal. Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, actúa selectivamente para modular una diana molecular (por ejemplo, una quinasa diana), pero no modula significativamente otra diana molecular (por ejemplo, una quinasa no diana). La invención también proporciona un procedimiento para inhibir selectivamente la actividad de una enzima, tal como una quinasa. Preferentemente, un evento se produce selectivamente en la población A respecto de la población B si el mismo se produce más de dos veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Un evento se produce selectivamente si el mismo se produce más de cinco veces más frecuentemente en población A. Un evento se produce selectivamente si el mismo se produce más de diez veces más frecuentemente en población A; más preferentemente, más de cincuenta veces; aún más preferentemente, más de 100 veces; y mucho más preferentemente, más de 1000 veces más frecuentemente en población A en comparación con población B. Por ejemplo, se diría que la muerte celular se produce selectivamente en células cancerosas si se produjo con una frecuencia de más de dos veces en células cancerosas en comparación con células normales.
- Un compuesto de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, puede modular la actividad de una diana molecular (por ejemplo, una quinasa diana). Modulación se refiere a una estimulación o inhibición de una actividad de una diana molecular. Preferentemente, un compuesto de la presente invención modula la actividad de una diana molecular si el mismo estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 2 veces respecto de la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero careciendo de solamente la presencia de dicho compuesto. Más preferentemente, un compuesto de la presente invención modula la actividad de una diana molecular si el mismo estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces respecto de la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero careciendo de solamente la presencia de dicho compuesto. La actividad de una diana molecular puede medirse mediante cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular puede medirse *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, la actividad de una diana molecular puede medirse *in vitro* mediante un ensayo de actividad enzimática o un ensayo de unión a ADN, o la actividad de una diana molecular puede medirse *in vivo* mediante el ensayo de la expresión de un gen indicador.
- Un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, no modula significativamente la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en más del 10% con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carece sólo de la presencia de dicho compuesto.

- Como se utiliza en la presente memoria, el término "isoenzima selectiva" significa la inhibición o estimulación preferencial de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (por ejemplo, la inhibición preferencial o estimulación de una isozima quinasa alfa en comparación con una isozima quinasa beta). Preferentemente, un compuesto de la presente invención demuestra un mínimo de una diferencia de cuatro veces, preferentemente una diferencia de diez veces, más preferentemente una diferencia de cincuenta veces, en la dosis requerida para lograr un efecto biológico. Preferentemente, un compuesto de la presente invención demuestra esta diferencia a través del intervalo de inhibición, y las diferencias se ejemplifican en IC50, es decir, un 50% de inhibición, para una diana molecular de interés
- La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, a una célula o un sujeto que lo necesita puede dar como resultado la modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una quinasa de interés.
- La presente invención proporciona procedimientos para evaluar la actividad biológica de los compuestos de fórmula I-III. En un procedimiento, puede utilizarse un ensayo basado en la actividad enzimática. En un ensayo de actividad enzimática específica, la actividad enzimática es de una quinasa. Como se utiliza en la presente memoria, "quinasa" se refiere a una gran clase de enzimas que catalizan la transferencia del 7-fosfato del ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser / Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están íntimamente involucrados en el control de diversas funciones importantes de células, tal vez sobre todo: la transducción de señales, diferenciación, y proliferación. Se estima que hay aproximadamente 2.000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de estas fosforila sustratos de proteína / péptido particulares, todos ellas se unen el mismo segundo sustrato ATP en un bolsillo altamente conservado. Aproximadamente el 50% de los productos de oncogenes conocidos son proteínas tirosina quinasas (PTK), y su actividad quinasa se ha demostrado que conduce a la transformación celular. Preferentemente, la quinasa ensayada es una tirosina quinasa.
- Un cambio en la actividad enzimática causada por los compuestos de la presente invención puede medirse en los ensayos descritos. El cambio en la actividad enzimática puede caracterizarse por el cambio en el grado de fosforilación de ciertos sustratos. Como se utilizó en la presente memoria, "fosforilación" se refiere a la adición de grupos fosfato a un sustrato, incluyendo proteínas y moléculas orgánicas; y, juega un papel importante en la regulación de las actividades biológicas de las proteínas. Preferentemente, la fosforilación ensayada y medida implica la adición de grupos fosfato a los residuos de tirosina. El sustrato puede ser un péptido o proteína.
- En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, por ejemplo, anticuerpos y antígenos. La fluorescencia puede utilizarse en la medición de la actividad enzimática en algunos ensayos. Como se utiliza en la presente memoria, "fluorescencia" se refiere proceso a un proceso a través del cual una molécula emite un fotón como resultado de la absorción de un fotón entrante de mayor energía por la misma molécula. Los procedimientos específicos para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos divulgados se describen en los ejemplos.
- Como se utiliza en la presente memoria, una actividad de c-Met se refiere a cualquier función biológica o actividad que es llevada a cabo por c-Met. Por ejemplo, una función de c-Met incluye la fosforilación de proteínas diana corriente abajo. Otras funciones de c-Met incluyen auto fosforilación, unión de proteínas adaptadoras tal como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cb1, y la activación de transductores de señal tal como Ras, Src, PI3K, PLC-y, STAT, ERK1 y 2 y FAK.
- La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, a una célula o un sujeto que lo necesita resulta en la modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una diana intracelular (por ejemplo, sustrato). Varias dianas intracelulares pueden modularse con los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas adaptadoras tal como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cb1, y transductores de señales tal como Ras, Src, PI3K, PLC-y, STAT, ERK1 y 2 y FAK.
- La activación se refiere a la colocación de una composición de materia (por ejemplo, proteína o ácido nucleico) en un estado adecuado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición de materia capaz de ser activada también tiene un estado no activado. Una composición activa de la materia puede tener una función biológica estimulante o inhibidora, o ambas.
- Elevación se refiere a un incremento en una actividad biológica deseada de una composición de materia (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico). La elevación puede ocurrir a través de un aumento en la concentración de una composición de la materia.
- Como se utiliza en la presente memoria, "una vía de punto de control de ciclo celular" se refiere una vía bioquímica que está implicada en la modulación de un punto de control de ciclo celular. Una vía de punto de control de ciclo celular puede tener efectos inhibitorios o estimulantes, o ambos, sobre una o más funciones que comprende un punto de control de ciclo celular. Una vía de punto de control de ciclo celular consta de al menos dos composiciones de materia, proteínas preferentemente, ambas de los cuales contribuyen a la modulación de un punto de control de ciclo celular. Una vía de punto de control de ciclo celular puede ser activada a través de una activación de uno o más miembros de la vía de punto de control de ciclo celular. Preferentemente, una vía de punto de control de ciclo celular

es una vía de señalización bioquímica.

Como se utiliza en la presente memoria, "regulador de punto de control del ciclo celular" se refiere a una composición de la materia que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación de un puesto de control de ciclo celular. Un regulador de punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibitorios, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control de ciclo celular. Un regulador del punto de control de ciclo celular puede ser una proteína o no.

El tratamiento de cáncer o un trastorno de células proliferativas puede dar como resultado la muerte celular, y preferentemente, la muerte celular resulta en una reducción de al menos 10% en el número de células en una población. Más preferentemente, muerte celular significa una reducción de al menos 20%; más preferentemente, una reducción de al menos 30%; más preferentemente, una reducción de al menos 40%; más preferentemente, una reducción de al menos 50%; mucho más preferentemente, una reducción de al menos 75%. El número de células en una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un número de células en una población puede medirse por clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía por luz. Los procedimientos de medición de muerte celular se muestran en Li et al., Proc Nat / Acad Sci USA SA. 100 (5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

Preferentemente, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo no es significativamente citotóxica para las células normales. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto no es significativamente citotóxica para las células normales normal si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente efectiva no induce la muerte celular en más del 10% de as células normales. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto no afecta significativamente la viabilidad de células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente efectiva no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

Contactar una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. la administración a un sujeto que lo necesita un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. Contactar una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, puede inducir la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno de células proliferativas. Preferentemente, la administración a un sujeto que lo necesita un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, induce la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno de células proliferativas.

La presente invención se refiere a un procedimiento del tratamiento o prevención de cáncer mediante la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo a un sujeto que lo necesita, en el que la administración del compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo da como resultado uno o más de los siguientes: acumulación de células en fase G1 y / o S del ciclo celular, citotoxicidad mediante muerte celular en células cancerosas sin una cantidad significativa de muerte celular en las células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2, y activación de un punto de control de ciclo celular. Como se utiliza en la presente memoria, "índice terapéutico" es la dosis máxima tolerada dividida por la dosis eficaz.

Un experto en la técnica puede referirse a los textos de referencia general para obtener descripciones detalladas de técnicas conocidas descritas en este documento o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley y Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3^o edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NuevaYork (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edición (1990).. Estos textos, por supuesto, también pueden ser referidos en la reaización o utilización de un aspecto de la invención.

Como se utiliza en la presente memoria, "terapia de combinación" o "co-terapia" incluye la administración de un compuesto de la presente invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de combinación incluye, pero no se limita a, co-acción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede estar, pero generalmente no está destinada a abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidentalmente y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

La "terapia de combinación" pretende incluir la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea puede lograrse, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto de una cápsula simple que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas, individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier vía apropiada incluyendo, pero sin limitarse a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden ser administrados por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrechamente crítica.

"Terapia de combinación" también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describe más arriba en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o radioterapia). En donde la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso a partir de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en su caso, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico es eliminado temporalmente de la administración de agentes terapéuticos, tal vez en días o incluso semanas.

Un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, puede administrarse en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (también referido como un agente anti-neoplásico o agente antiproliferativo) puede ser un agente alquilante; un antibiótico; un anti-metabolito; un agente desintoxicante; un interferón; un anticuerpo policlonal o anticuerpo monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de la histona desacetilasa, una hormona; un inhibidor de la mitosis; un inhibidor de mTOR; un inhibidor de multiquinasa, un inhibidor de serina / treonina quinasa, inhibidores de tirosina quinasa; un inhibidor de VEGF / VEGFR; un derivado de taxano o taxanos, un inhibidor de aromataza, un antraciclina, un fármaco dirigido a microtúbulos, un fármaco veneno para topoisomerasa, un inhibidor de una diana molecular o enzima (por ejemplo, un inhibidor de quinasa), un fármaco análogo de citidina o cualquier producto quimioterapéutico, agente antineoplásico o antiproliferativo detallado en www.cancer.org/docroot/cdg/cdg0.asp.

Los agentes alquilantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida (Cytoxan; Neosar); clorambucil (Leukeran); melfalan (Alqueran); carmustina (BiCNU); busulfan (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTIC-Dome); oxaliplatina (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfan (Myleran); carboplatina (Paraplatin); cisplatina (CDDP; Platino); temozolomida (Temodar); tiotepa (Tioplex); bendamustina (Treanda); o estreptozaína (Zanosar).

Los antibióticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (Adriamycin); doxorubicina liposomal (Doxil); mitoxantrona (Novantrone); bleomicina (Blenoxane); daunorubicina (Cerubidine); daunorubicina liposomal (DaunoXome); dactinomicina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); idarubicina (Idamycin); plicamicina (Mithracin); mitomicina (Mutamycin); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).

Los antimetabolitos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracil (Acrucil); capecitabina (Xeloda); hidroxiurea (Hidrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon); cladribina (Cladribine Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-U); decitabina (Dacogen); citarabina liposomal (DepoCyt); hidroxiurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); floxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar); cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina (Tabloid); TS-1 o citarabina (Tarabine PFS).

Los agentes desintoxicantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex).

Las interferonas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, interferona alfa-2b (Intron A) o interferona alfa-2a (Roferon-A).

Los anticuerpos monoclonales o policlonales ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); tositumomab/iodine¹³¹ tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.

Los inhibidores de EGFR ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) o EKB-569.

Los inhibidores de HER2 ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) o AC-480.

Los inhibidores de Histona Deacetilasa incluyen, pero no se limitan a, vorinostat (Zolinza).

Las hormonas ilustativas incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolida (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara); triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximesterona (Androxi; Halotestin); medroxiprogesterona (Provera; Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); abarelix (Plenaxis); o testolactona (Teslac).

Los inhibidores mitóticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastina (Velban); etoposida (Toposar; Etopophos; VePesid); teniposida (Vumon); ixabepilona (Ixemptra); nocodazol; epothilona; vinorelbina (Navelbine); camptotecina (CPT); irinotecan (Camptosar); topotecan (Hycamtin); amsacrina o lamellarina D (LAM-D).

Los inhibidores de MTOR ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; o AP23573.

Los inhibidores de múltiples quinasas ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; ZD6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.

Los inhibidores de serina/treonina quinasa ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ruboxistaurina; eril/easudil hidrocloreto; flavopiridol; seliciclib (CIC202; Roscovitine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; bryostatina; KAI-9803; SF1126; VX-680; AZD1152;ARRY-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 o PD 332991.

Los inhibidores de tirosina quinasa ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; AZD0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.

Los inhibidores de VEGF/VEGFR ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; o vandetanib.

Los fármacos que se dirigen a microtúbulos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina.

Los fármacos de veneno para topoisomerasa ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, teniposida, etoposida, adriamicina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, epirubicina y idarubicina.

Los taxano o derivados de taxano ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxol.

Los agentes antiproliferativos, antineoplásicos, quimioterapéuticos generales ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoide); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade); asparaginasa (Elspar); levamisole (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileuquina diftotox (Ontak); porfimer (Photofrin); aldesleuquina (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (1M tegafur - 0,4 M 5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina - 1 M oxonato de potasio) o lovastatina.

En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citoquina tal como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). En otro aspecto, un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, se puede administrar en combinación con terapia de radiación. La terapia de radiación puede también administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención y otro agente quimioterapéutico que se describe aquí como parte de una terapia de agente múltiple. En otro aspecto, un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, se puede administrar en combinación con combinaciones de quimioterapia estándar tal como, pero sin limitarse a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida, y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), cisplatino (CDDP), carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat de potasio y en una relación molar de 1: 0,4: 1), camptotecina-I 1 (CPT-11, irinotecán o CamptosarTM) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

En realizaciones preferidas, un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, se puede administrar con un inhibidor de una enzima, tal como una quinasa receptora o no receptora. Las quinasas receptoras y no receptoras de la invención son, por ejemplo, tirosina quinasas o serina / treonina quinasas. Los inhibidores de la quinasa de la invención son moléculas

pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos, o anticuerpos.

Los inhibidores ilustrativos de quinasa incluyen, pero no se limitan a, Bevacizumab (se dirige a VEGF), BIBW 2992 (se dirige a EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbitux (se dirige a Erb1), Imatinib/Gleevec (se dirige a Bcr-Abl), Trastuzumab (se dirige a Erb2), Gefitinib/Iressa (se dirige a EGFR), Ranibizumab (se dirige a VEGF), Pegaptanib (se dirige a VEGF), Erlotinib/Tarceva (se dirige a Erb1), Nilotinib (se dirige a Bcr-Abl), Lapatinib (se dirige a Erb1 y Erb2/Her2), GW-572016/lapatinib ditosilato (se dirige a HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (se dirige a EGFR), Vandetinib (se dirige a RET/VEGFR), E7080 (múltiples dianas incluyendo RET y VEGFR), Herceptina (se dirige a HER2/Erb2), PKI-166 (se dirige a EGFR), Canertinib/CI-1033 (se dirige a EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (se dirige a EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (se dirige a EGFR), EKB-569 (se dirige a EGFR), Zd6474 (se dirige a EGFR y VEGFR), PKC-412 (se dirige a VEGFR y FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (se dirige a VEGFR), CEP-701 (se dirige a FLT3), SU5614 (se dirige a FLT3), MLN518 (se dirige a FLT3), XL999 (se dirige a FLT3), VX-322 (se dirige a FLT3), Azd0530 (se dirige a SRC), BMS-354825 (se dirige a SRC), SKI-606 (se dirige a SRC), CP-690 (se dirige a JAK), AG-490 (se dirige a JAK), WHI-P 154 (se dirige a JAK), WHI-P 131 (se dirige a JAK), sorafenib/Nexavar (se dirige a RAF kinase, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- B, KIT, FLT-3, y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (se dirige a F1t3), AC-480 (se dirige a todas las proteínas HER, "panHER"), Motesanib difosfato (se dirige a VEGF1-3, PDGFR, y c-kit), Denosumab (se dirige a RANKL, inhibits SRC), AMG888 (se dirige a HER3), y AP24534 (múltiples dianas incluyendo F1t3).

Los inhibidores ilustrativos de serina/treonina quinasa incluyen, pero no se limitan a, Rapamune (se dirige a mTOR/FRAP1), Deforolimus (se dirige a mTOR), Certican/Everolimus (se dirige a mTOR/FRAP1), AP23573 (se dirige a mTOR/FRAP1), Erl/hidrocloruro de Fasudil (se dirige a RHO), Flavopiridol (se dirige a CDK), Seliciclib/CIC202/Roscovitina (se dirige a CDK), SNS-032/BMS-387032 (se dirige a CDK), Ruboxistaurina (se dirige a PKC), Pkc412 (se dirige a PKC), Briostatina (se dirige a PKC), KAI-9803 (se dirige a PKC), SF1126 (se dirige a PI3K), VX-680 (se dirige a Aurora quinasa), Azdl 152 (se dirige a Aurora quinasa), Arry-142886/AZD-6244 (se dirige a MAP/MEK), SCIO-469 (se dirige a MAP/MEK), GW681323 (se dirige a MAP/MEK), CC-401 (se dirige a JNK), CEP-1347 (se dirige a JNK), y PD 332991 (se dirige a CDK).

El segundo agente quimioterapéutico también puede ser un compuesto de pirroloquinolinipirrolidina-2,5-diona como se muestra en la Publicación PCT No. WO 2006/086484. Preferentemente, el compuesto es (3R, 4R) -3- (5,6-dihidro-4H-pirrol-3,2,1-ij) quinolin-1-il) -4- (1H-indol-3-il) pirrolidina-2,5-diona.

4. Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I-III en combinación con al menos un excipiente p vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica es a granel o en forma de dosis unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba simple en un inhalador en aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de la composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará a veces es necesario realizar variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la afección y edad del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Una variedad de vías están contempladas, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similar. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

Como se utiliza en la presente memoria, la frase "aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y / o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, o cualquier otro problema o complicación, acorde con una relación razonable de beneficio / riesgo.

"Excipiente aceptable para uso farmacéutico" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y o es biológicamente o de otra manera indeseable, e incluye el excipiente que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano. Un "excipiente aceptable para uso farmacéutico" como se usa en la especificación de las y reivindicaciones incluye uno o más que uno de dichos excipientes.

Una composición farmacéutica de la invención se formula par que ser compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), y transmucosa. Las soluciones o suspensiones

usadas para la aplicación parenteral, intradérmica, o subcutánea puede incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tal como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácidos etilenodiaminatetraacéticos; tampones tal como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. El pH ajustado puede ajustarse con ácidos o bases, tal como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechas de vidrio o plástico.

Un compuesto o composición farmacéutica de la invención puede administrarse a un sujeto en muchos de los procedimientos conocidos actualmente utilizados para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para el tratamiento de cánceres, un compuesto de la invención puede inyectarse directamente en los tumores, inyectarse en el torrente sanguíneo o cavidades corporales o tomarse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para causar efectos secundarios inaceptables. El estado de la afección de la enfermedad (por ejemplo, cáncer, lesiones precancerosas, y similares) y la salud del paciente debe preferentemente ser estrechamente monitoreada durante y por un periodo razonable después del tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar, o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto inhibitorio o terapéutico detectable. El efecto puede ser detectado por cualquier procedimiento de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal del sujeto, tamaño, y salud; la naturaleza y gravedad del trastorno; el producto terapéutico o combinación terapéutica seleccionados para la administración. La cantidad terapéuticamente efectiva para una situación dada puede determinarse por experimentación de rutina que está dentro de la experiencia y juicio del médico. En un aspecto preferido, la afección o enfermedad que se debe tratar es cáncer. En otro aspecto, la afección o enfermedad que debe ser tratada es un trastorno de células proliferativas.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente ratas, ratones, conejos, perros, o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiada. Tal información puede usarse entonces para determinar las dosis útiles y vías para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica / profiláctica y la toxicidad puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación LD₅₀/ED₅₀. Son eferentes las composiciones farmacéuticas que exhiben grandes índices terapéuticos. la dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente, y la vía de administración.

La dosificación y administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de el/los agente/s activo/s o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de enfermedad, la salud general del sujeto, edad, peso, y sexo del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación/es de fármacos, sensibilidades de reacción, y tolerancia/ respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, todas las semanas, o una vez cada dos semanas, dependiendo de la vida media y tasa de depuración de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos de la presente invención se pueden fabricar de una manera que es de conocimiento general, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una forma convencional utilizando uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico que comprenden excipientes y / o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden ser utilizadas farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersión o soluciones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tal como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de dispersión o disolvente que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La correcta fluidez puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse por diversos agentes antifúngicos y antibacterianos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico,

timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tal como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 Las soluciones estériles inyectables pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

- 15 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo aceptable para uso farmacéutico comestible. Los mismos pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos, pastillas, o cápsulas. Las composiciones orales pueden también ser preparadas utilizando un vehículo fluido para su uso como un enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador fluido es aplicado por vía oral y removido y expectorado o ingerido. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles, y / o materiales adyuvantes pueden ser incluidos como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, 20 pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o esterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante de menta tal como, salicilato de metilo, o sabor a naranja.
- 25 Para la administración por inhalación, los compuestos se suministran en la forma de una pulverización en aerosol desde el recipiente presurizado o dispensador, que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

- La administración sistémica puede ser también por medios de transmucosa o transdérmicos. Para la administración de transmucosa o transdérmica, se utilizan penetrantes apropiados para la barrera a permear en la formulación. 30 Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares, y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse a través del uso de sprays nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles, o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

- Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos aceptables para uso farmacéutico que protegerán al compuesto de la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulado. Pueden utilizarse polímeros biodegradables, biocompatibles, 35 tal como acetato de vinil etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los procedimientos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales pueden también ser obtenidos comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) también pueden ser utilizados como vehículos aceptables para uso farmacéutico. Estos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, tal como se describe en la patente US. N° 4.522.811.
- 40

- Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales o orales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación como se utiliza en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; 45 conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención están dictadas por y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular a conseguir.
- 50

- En la aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la invención variará dependiendo del agente, edad, peso, y afección clínica del paciente receptor, y la experiencia y el juicio del médico o profesional de la administración de la terapia, entre otros factores que afectan la dosis seleccionada. Generalmente, la dosis debería ser suficiente para resultar en la desaceleración, y preferentemente retroceso del crecimiento de los tumores y también causando preferentemente la regresión completa del cáncer. Las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 0,01 mg/kg por día a aproximadamente 5000 mg/kg por día. En aspectos preferentes, las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 1 mg/kg por día a aproximadamente 1000 mg/kg por día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 50 g/día; 55 aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 g/día; aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 g/día; aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 g/día; o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g/día,
- 60

en dosis simple, dividida o continua (cuya dosis puede ser ajustada por el peso del paciente en kg, área de superficie corporal en m², y edad en años). Una cantidad efectiva de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo señalado por el médico u otro observador cualificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente puede medirse con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por el fracaso de los tumores a volver a aparecer después de que el tratamiento se ha interrumpido. Como se utiliza en la presente memoria, el término "dosis de manera efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar incluidas en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para la administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces además de formar sales. Todas estas formas están también contempladas dentro del alcance de la invención reivindicada.

Como se utiliza en la presente memoria, "sales aceptables para uso farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en donde el compuesto progenitor es modificado fabricando sales de ácido o base de los mismos. Los ejemplos de sales aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, minerales o sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tal como aminas, sales orgánicas alcalinas o de residuos ácidos tal como carboxílicos, y similares. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto progenitor formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano-sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolliarsanilico, hexilresorcinico, hidrabamico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinastoico, isetionico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los ácidos de amina que comúnmente se producen, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales aceptables para uso farmacéutico incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico, y similar. La presente invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similar.

Debe entenderse que todas las referencias de sales aceptables para uso farmacéutico incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en la presente memoria, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención pueden también prepararse como ésteres, por ejemplo, ésteres aceptables para uso farmacéutico. Por ejemplo, un grupo con función de ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como profármacos, por ejemplo, profármacos aceptables para uso farmacéutico. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco progenitor activo in vivo. Debido a que los profármacos son conocidos por mejorar numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden ser suministrados en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente invención está destinada a contemplar profármacos de los compuestos actualmente reivindicados, los procedimientos de suministro de los mismos y las composiciones que contienen los mismos. Los "profármacos" tienen por objeto incluir cualquier vehículo unido covalentemente que libera un fármaco progenitor activo de la presente invención in vivo cuando dicho profármaco es administrado a un sujeto. Los profármacos de la presente invención se preparan mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de una manera tal que se escinden las modificaciones, ya sea en manipulación rutinaria o in vivo, del compuesto progenitor. Los profármacos incluyen los compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está unido a cualquier grupo que pueda escindirse in vivo para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N, N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de

grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres de enol de cetona y grupos funcionales aldehído en compuestos de la invención, y similares, véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

5 Los compuestos, o sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o profármacos de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, de inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto es administrado por vía oral. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

10 El régimen de dosificación que utiliza los compuestos es seleccionado de acuerdo con una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; gravedad de la afección a tratar; vía de administración; función hepática y renal del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico con experiencia normal o veterinario puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección.

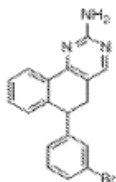
15 Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención pueden ser experimentales en *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en este documento, y las sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos, se utilizan en preparados farmacéuticos con combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico o diluyente. Los vehículos aceptables para uso farmacéutico apropiados incluyen agentes de relleno sólidos inertes o diluyentes y soluciones orgánicas o acuosas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.

Todas las relaciones y porcentajes usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras ventajas y características de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada.

25 En base a la presente descripción el experto en la técnica puede identificar y utilizar otros componentes y metodología útil para practicar la presente invención.

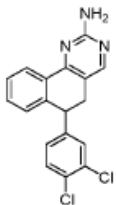
5. Ejemplos

Ejemplo 1: 6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



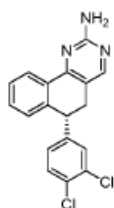
30 Éste se sintetizó como se describe en el procedimiento general 1.

Ejemplo 2: 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



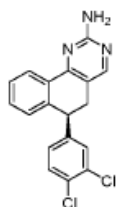
35 Éste se sintetizó utilizando 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona como se describe en el procedimiento general 1 para producir 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.= 159-160 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,38-8,32 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 2Hz, 1H), 7,2 - 6,96 (m, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,8Hz, 1H), 3,4-2,9 (m, 2H). LCMS m/e 343 (M+H).

Ejemplo 3: (R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



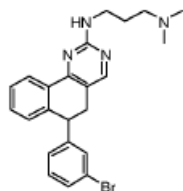
5 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó (R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para producir (R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=159-160 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,38-8,32 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2Hz, 1H), 7,2 - 6,96 (m, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,8Hz, 1H), 3,4-2,9 (m, 2H). LCMS m/e 343 (M+H).

Ejemplo 4: (S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



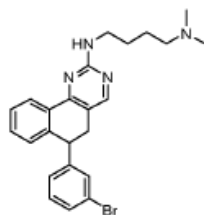
10 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó (S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para producir (S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=159-160 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,38-8,32 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2Hz, 1H), 7,2 - 6,96 (m, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,8Hz, 1H), 3,4-2,9 (m, 2H). LCMS m/e 343 (M+H).

15 Ejemplo 5: N¹-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina



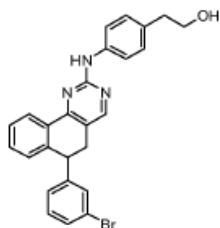
20 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó Hidrocloruro de N-(3-dimetilamino-propil)-guanidina en la etapa 2 para producir el producto deseado en 53 % de rendimiento como un sólido amarillo. M.p.=120-122 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,65 (bs, 1H), 8,41-8,24 (m, 2H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 4,45 (dt, J= 6,4, 10,4 Hz, 1H), 3,68-3,47 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,10-2,07 (m, 2H). LCMS m/e 438 (M+H).

Ejemplo 6: N¹-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N⁴,N⁴-dimetilbutano-1,4-diamina



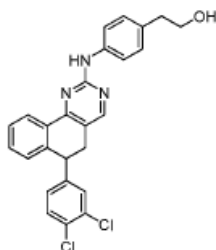
25 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó hidrocloruro de N-(4-dimetilamino-butil)-guanidina en la etapa 2 para producir el producto deseado en 32 % como un sólido amarillo. M.p.=115-117 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,33 (bs, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 8,02 (bs, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,23-7,04 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 1,76-1,63 (m, 4H). LCMS m/e 451 (M+H).

Ejemplo 7: 2-(4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol



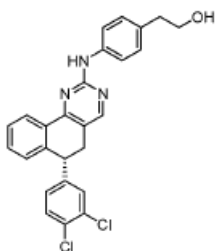
Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó hidrocloreuro de N-(4-(2-hidroxietyl)-fenil)-guanidina en la etapa 2 para producir el producto deseado en 51 % de rendimiento como un sólido amarillo. M.p.=88-90 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,52-9,42 (m, 1H), 8,31 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,23 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,11-7,04 (m, 4H), 4,62 (t, J= 4,8 Hz, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 7,2, 12,0 Hz, 2H), 3,25-3,00 (m, 3H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H). LCMS m/e 472 (M+H).

Ejemplo 8: 2-(4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol



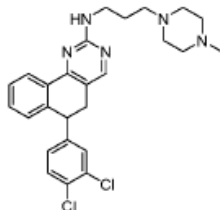
Este producto se sintetizó utilizando 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(4-(2-hidroxietyl)fenil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir 2-(4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol. M.p.=94-96 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 9,50 (s, 1H), 8,38-8,3 (m, 2H), 7,73 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,6-7,4 (m, 2H), 7,2-7,0 (m, 2H), 4,63 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H). LCMS m/e 463 (M+H).

Ejemplo 9: (R)-2-(4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol



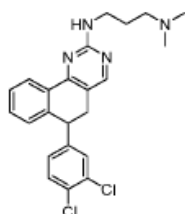
Este producto se sintetizó utilizando (R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(4-(2-hidroxietyl)fenil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir (R)-2-(4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol. M.p.=113-115 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,41 (dd, J= 1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 2,4Hz, 8,4Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,20 (dd, J= 6,8Hz, 15,6Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,6Hz, 15,6Hz, 1H), 2,87 (t, J = 6,4Hz, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 1H). LCMS m/e 462 (M+H).

Ejemplo 10: 6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2- amina



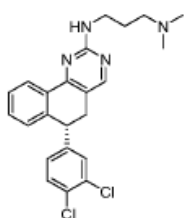
5 Este producto se sintetizó utilizando 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y sal de hidrocloreto de 1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para dar 6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=135-136 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (d, J= 8,2 Hz, 7,51-7,45 (m, 2H), 7,40 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,06-7,0 (m, 1H), 4,42 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 3,8-3,25 (m, 8H), 3,25-2,9 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,0-1,83 (m, 2H). LCMS m/e 588 (M+H).

Ejemplo 11: N¹-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina



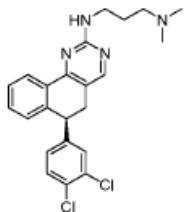
10 Este producto se sintetizó utilizando 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y sal de hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para dar el producto deseado en 45% de rendimiento. M.p.=110-114 °C. ¹H RMN 400 MHz (CD₃OD) δ 8,41(d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,10(s, 1H), 7,57-7,48(m, 2H), 7,40(d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,15(m, 2H), 7,01(dd, J= 8,4 Hz, J= 2,4 Hz, 1H), 4,43(t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,64(t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,28-3,21(m, 3H), 3,16-3,10(m, 1H), 2,89(s, 6H), 2,15-2,07(m, 2H). LCMS m/e 428 (M+1).

Ejemplo 12: (R)-N¹-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N³,N³-dimetilpropano-1,3 -diamina



20 Este producto se sintetizó utilizando (R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y sal de hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir el producto deseado en 52% de rendimiento como un sólido amarillo. M.p.=59-62 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,27 (bd, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,52 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,47-7,40 (m, 3 H), 7,08-7,01 (m, 3 H), 4,41 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,33 (bs, 2 H), 3,10-3,01 (m, 2 H), 2,29 (t, J= 6,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,69 (t, J= 6,4 Hz, 2 H). LCMS m/e 427 (M+H).

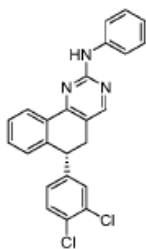
Ejemplo 13: (S)-N¹-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina



25 Este producto se sintetizó utilizando (S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir el producto deseado en 56% de rendimiento como un sólido amarillo. M.p.=59-62 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,27 (bd, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,52 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,47-7,40 (m, 3 H), 7,08-7,01 (m, 3 H), 4,41 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,33 (bs, 2 H), 3,10-

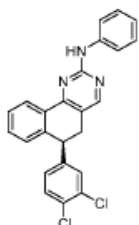
3,01 (m, 2 H), 2,29 (t, J= 6,8 Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,69 (t, J= 6,4 Hz, 2 H). LCMS m/e 427 (M+H).

Ejemplo 14: (R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



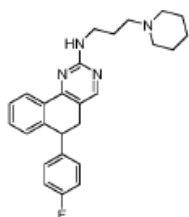
5 Este producto se sintetizó utilizando (R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-fenilguanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir el producto deseado. M.p.=156-157 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,42 (dd, J= 1,2Hz, 7,6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 7,32 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 2,4Hz, 8,4Hz, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,21 (dd, J= 6,4Hz, 16,0Hz, 1H), 3,05 (dd, J= 7,2Hz, 15,2Hz, 1H). LCMS m/e 531 (M+H).

Ejemplo 15: (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



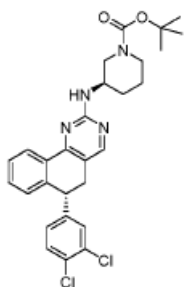
10 Este producto se sintetizó utilizando (S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-fenilguanidina como se describe en el procedimiento general 1. M.p.=159 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,42 (dd, J= 1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 3H), 7,32 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 2,4Hz, 8,4Hz, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 6,4Hz, 16,0Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 7,6Hz, 15,2Hz, 1H). LCMS m/e 418 (M+H).

Ejemplo 16: 6-(4-fluorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



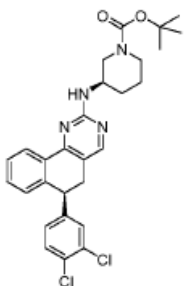
20 Este producto se sintetizó utilizando 4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(3-(piperidin-1-il)propil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1. M.p.=60-62 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 8,24 (s, br, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40 (t, J= 4,0 Hz, 2H), 7,05 (m, 6H), 4,34 (m, br, 1H), 3,32 (s, br, 3H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,30 (m, br, 6H), 1,69 (m, br, 2H), 1,48 (m, br, 4H), 1,36 (m, br, 2H). LCMS m/e 417 (M+H).

Ejemplo 17: 3-((R)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



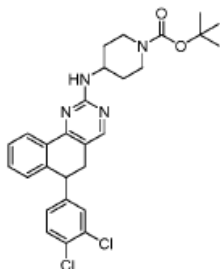
5 Este producto se preparó utilizando (R)-4-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y sal de hidrocloreto de 3-guanidinopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en la condición que se describe en el procedimiento general 1 para producir el producto deseado en 57% de rendimiento como un sólido amarillo claro. M.p.=85-87 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,29 (bs, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,50-7,35 (m, 4 H), 7,08 (s, 1 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 4,39 (t, J= 5,2 Hz, 1 H), 3,74 (bs, 2 H), 3,12-3,04 (m, 2 H), 2,90-2,84 (m, 2 H), 1,89-1,51 (m, 3 H), 1,38-1,24 (m, 11 H). LCMS m/e 525 (M+H).

10 Ejemplo 18: 3-((S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



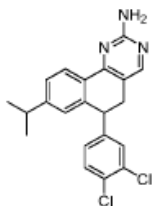
15 Este producto se preparó a partir de (S)-4-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,45 mmol) y sal de hidrocloreto de 3-guanidinopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3,62 mmol) en la condición que se describe en el procedimiento general 1 para producir 3-((S)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,68 g) como un sólido amarillo claro. M.p.=85-87 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,29 (bs, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,50-7,35 (m, 4 H), 7,08 (s, 1 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 4,39 (t, J= 5,2 Hz, 1 H), 3,74 (bs, 2 H), 3,12-3,04 (m, 2 H), 2,90-2,84 (m, 2 H), 1,89-1,51 (m, 3 H), 1,38-1,24 (m, 11 H). LCMS m/e 525 (M+H).

20 Ejemplo 19: 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



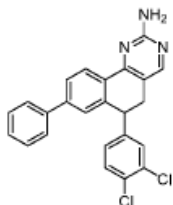
25 Éste se preparó a partir de 4-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y sal de hidrocloreto de 4-guanidinopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la condición que se describe en el procedimiento general 1 para producir 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,68 g) como un sólido amarillo claro. M.p.=94-96 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,27-8,25 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,52 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,47-7,40 (m, 3 H), 7,08-7,00 (m, 3 H), 4,40 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,94 (bd, 2 H), 3,22-3,03 (m, 2 H), 2,90-2,85 (m, 2 H), 1,89-1,86 (m, 2 H), 1,42-1,34 (m, 12 H). LCMS m/e 525 (M+H).

Ejemplo 20: 6-(3,4-diclorofenil)-8-isopropil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



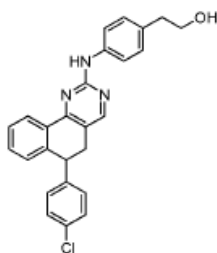
5 Este producto se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó 4-(3,4-diclorofenil)-6-isopropil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de (3-bromofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para producir 6-(3,4-diclorofenil)-8-isopropil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=174-176 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,29 - 8,23 (d, J= 8,4Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 4H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,4Hz 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 1,25 - 1,19 (m, 6H). LCMS m/e 384 (M+H).

Ejemplo 21: 6-(3,4-diclorofenil)-8-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



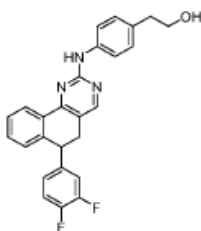
10 Este producto se sintetizó utilizando el procedimiento general 1 excepto que se utilizó 4-(3,4-diclorofenil)-6-fenil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de (3-bromofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para producir 6-(3,4-diclorofenil)-8-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=186-187 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,42 (d, J= 8,4Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (dd, J= 1,6Hz, 8,4Hz 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 6,93 (dd, J= 2,0Hz, 8,4Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (t, J = 6,4Hz, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H).
15 LCMS m/e 418 (M+H).

Ejemplo 22: 2-(4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol



20 Este producto se sintetizó utilizando 4-(4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(4-(2-hidroxi)etil)fenilguanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir 2-(4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol. M.p.=163-164 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 7,73 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 5H), 4,64 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,68 (t, J= 7,6Hz, 2H). LCMS m/e 428 (M+H).

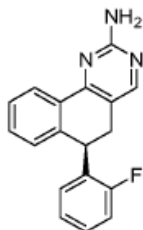
Ejemplo 23: 2-(4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol



25 Este producto se sintetizó utilizando 4-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(4-(2-hidroxi)etil)fenilguanidina como se describe en el procedimiento general 1 para dar 2-(4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-

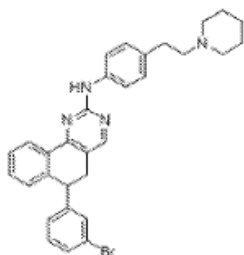
dihidrobenczo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol. M.p.=170-172°C. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,85 (br, 1H), 4,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H). LCMS m/e 430 (M+1).

5 Ejemplo 24: (R)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina



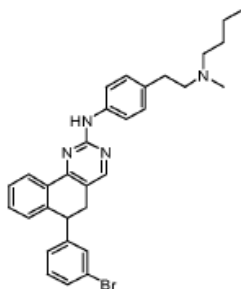
10 Éste se sintetizó utilizando (R,E)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y hidrocloreto de guanidina como se describe en el procedimiento general 1 para producir el producto deseado como sal de hidrocloreto. M.p. = 154-155 °C. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8,26-8,24 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,46-7,39 (m, 2 H), 7,31-7,20 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 6,80-6,76 (m, 1 H), 6,51 (s, 2 H), 4,59 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,11-3,2,96 (m, 2 H). LCMS m/e 292 (M+H).

Ejemplo 25: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina



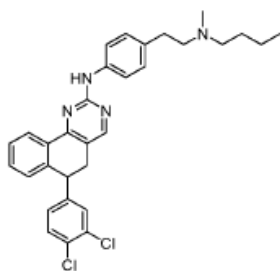
Éste se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2.

15 Ejemplo 26: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina



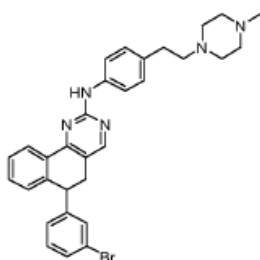
20 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilbutilamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado en 44 % de rendimiento como un sólido amarillo. M.p.=66-68 °C. ^1H 400 MHz RMN (DMSO- d_6) δ 9,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,41-2,88 (m, 8H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,73-1,56 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS m/e 541 (M+H).

Ejemplo 27: N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



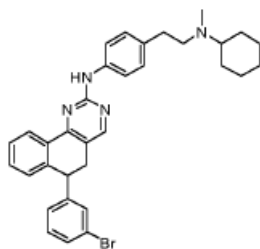
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilbutilamina en lugar de piperidina como se describe en el procedimiento general 2 para producir N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 13,14 (s, 1H), 10,31 (br s, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62-7,5 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,92-6,8 (m, 1H), 4,33 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,58-2,9 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,5-1,35 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H). LCMS m/e 531 (M+H).

Ejemplo 28: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



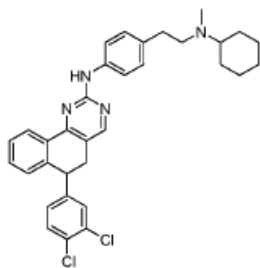
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 1-metilpiperazina en lugar de piperidina para dar 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina en 52 % de rendimiento. M.p.=100-102 °C. ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60-9,57 (m, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,80-3,02 (m, 10H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,84 (s, 3H). LCMS m/e 554 (M+H).

Ejemplo 29: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



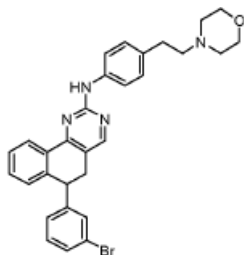
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó ciclohexano metilamina en lugar de piperidina para dar 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina en 58 % de rendimiento. M.p.=215-217 °C. ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,41 (bs, 1H), 8,38-8,29 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 4H), 2,92-2,77 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 6H), 1,30-1,09 (m, 4H), 1,11-0,91 (m, 2H). LCMS m/e 567 (M+H).

Ejemplo 30: N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



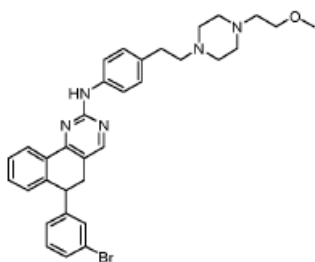
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y ciclohexano metilamina se utilizó en lugar de piperidina para dar N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=130-131 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 10,34 (br s, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,36 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,1-7,03 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 2,3, 10,5 Hz, 1H), 4,32 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,88-2,78 (m, 2H), 1,9-1,57 (m, 6H), 1,3-1,05 (m, 3H), 1,05-0,92 (m, 2H). LCMS m/e 558 (M+H).

Ejemplo 31: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



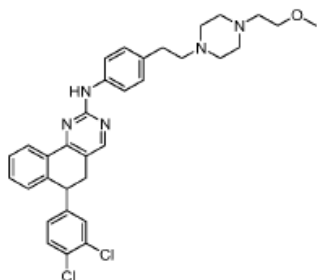
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó morfolina en lugar de piperidina para dar 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina en 58 % de rendimiento. M.p.=86-88 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,61 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,37-8,29 (m, 2H), 7,82 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,02 (d, J= 12,1 Hz, 2H), 3,68 (t, J= 11,9 Hz, 2H), 3,53 (d, J= 12,1 Hz, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,25-3,06 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 2H). LCMS m/e 541 (M+H).

Ejemplo 32: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



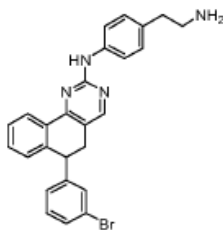
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 1-(2-metoxietil)piperazina ciclohexano en lugar de piperidina para dar 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina en 55% de rendimiento. M.p.=105-107 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,59 (d, J= 3,8 Hz, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,81 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,80-2,82 (m, 8H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30-3,06 (m, 6H), 2,94-2,86 (m, 2H). LCMS m/e 598 (M+H).

Ejemplo 33: 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



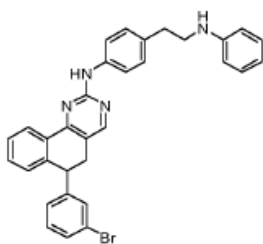
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y 1-(2-metoxietil) piperazina se utilizó en lugar de piperidina para dar 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=121-122 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 12,75 (br s, 3H), 11,8 (s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,76 (br s, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,0-3,6 (br s, 8H), 3,45-3,0 (m, 8H), 2,72 (s, 3H). LCMS m/e 588 (M+H).

Ejemplo 34: N-(4-(2-aminoetil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



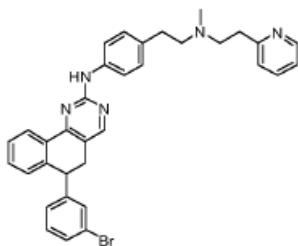
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó amoníaco (7 N en metanol) en lugar de piperidina para producir el producto deseado (54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. M.p.=115-117 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,82-7,80 (m, 4 H), 7,51-7,34 (m, 3 H), 7,23-7,20 (m, 2 H), 7,13-7,06 (m, 2 H), 4,47-4,20 (m, 1 H), 3,21-3,11 (m, 2 H), 3,07-3,02 (m, 2 H), 2,84-2,80 (m, 2 H). LCMS m/e 471 (M+H).

Ejemplo 35: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(fenilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



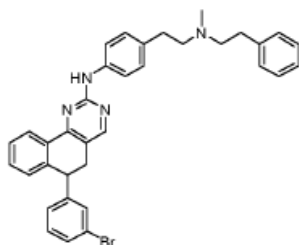
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó anilina en lugar de piperidina para producir el producto deseado (48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. M.p.=92-94 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1 H), 8,33 - 8,32 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 2 H), 7,49-7,35 (m, 4 H), 7,24-7,05 (m, 7 H), 6,81-6,74 (m, 3 H), 4,45-4,43 (m, 1 H), 3,31 (bs, 2 H), 3,17-3,12 (m, 2 H), 2,84-2,80 (m, 2 H). LCMS m/e 547 (M+H).

Ejemplo 36: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(metil(2-(piridin-2-il)etil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



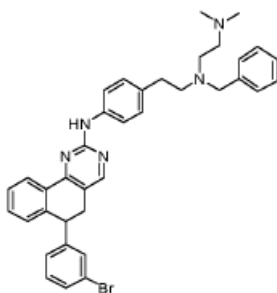
5 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó N-metil-2-(piridina-2-il)etanamina, en lugar de piperidina, para producir el producto deseado en 35 % de rendimiento. M.p.=75-77 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1 H), 9,60 (d, 1 H), 8,52 (d, J= 5,2 Hz, 1 H), 8,34 - 8,32 (m, 2 H), 7,85-7,81 (m, 3 H), 7,51-7,21 (m, 10 H), 7,14-7,05 (m, 3H), 4,47-4,42 (m, 1 H), 3,58 (bs, 2 H), 3,40 (bs, 2 H), 3,26-3,11 (m, 4 H), 3,00-2,94 (m, 5 H). LCMS m/e 590 (M+H).

Ejemplo 37: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



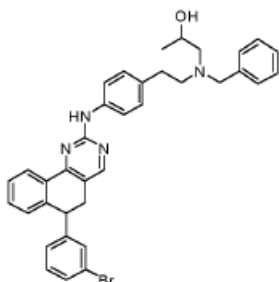
10 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó N-metilfenetilamina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 38 % de rendimiento. M.p.=80-82 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,64 (br, 1H), 9,62-9,57 (m, 1H), 8,34 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,37-7,21 (m, 8H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 7H). LCMS m/e 589 (M+H).

15 Ejemplo 38: N¹-bencil-N1-(4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetil)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina



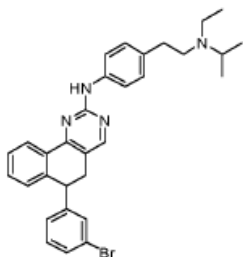
20 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó N¹-bencil-N,N-dimetiletilenodiamina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 40 % de rendimiento. M.p.=68-70 °C. LCMS m/e 632 (M+H).

Ejemplo 39: 1-(bencil(4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetil)amino)propan-2-ol



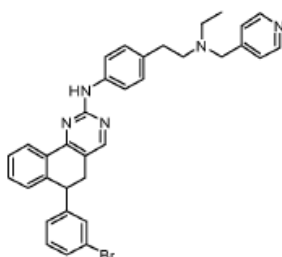
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 1-bencilamino-2-propanol en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 37 % de rendimiento. M.p.=90-92 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,62-9,57 (m, 1H), 9,53-9,36 (br, 1H), 8,33 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,80 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,55-7,04 (m, 11H), 4,56-4,37 (m, 3H), 4,18 (br) plus 4,01 (br, 1H), 3,38-2,83 (m, 8H), 1,16-1,06 (m, 3H). LCMS m/e 619 (M+H).

Ejemplo 40: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(etil(isopropil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



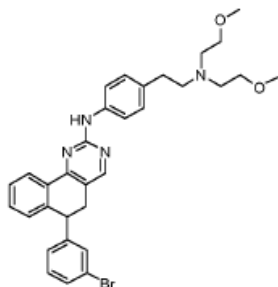
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó N-etilisopropilamina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 40 % de rendimiento. M.p.=67-69 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,62-9,59 (m, 1H), 9,01 (br, 1H), 8,34 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,38-3,07 (m, 6H), 3,04-2,87 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 9H). LCMS m/e 541 (M+H).

Ejemplo 41: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(etil(piridin-4-ilmetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



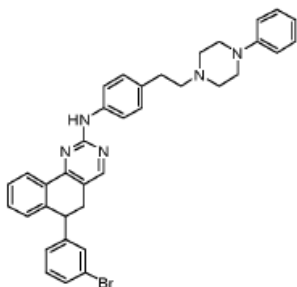
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 4-(etilaminometil)-piridina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 36 % de rendimiento. M.p.=88-90 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,8 (br, 1H), 9,61-9,59 (m, 1H), 8,75 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 8,33 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 7,63-7,43 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,17-7,03 (m, 2H), 4,56-4,40 (m, 3H), 3,30-3,10 (m, 6H), 3,06-2,90 (m, 2H), 1,30 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS m/e 590 (M+H).

Ejemplo 42: N-(4-(2-(bis(2-metoxietil)amino)etil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



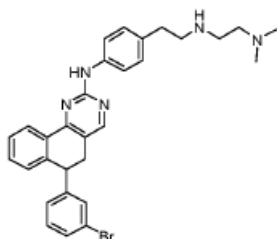
5 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó bis-(2-metoxietil)-amina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 42 % de rendimiento. M.p.=58-60 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,60 (brs, 1H), 9,59 (br, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,82 (d, J= 8,8Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,46 - 4,42 (m, 1H), 3,71 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,45 (brd, J= 4 Hz, 4H), 3,39 (brs, 4H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,46 (s, 4H). LCMS m/e 587 (M+H).

Ejemplo 43: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



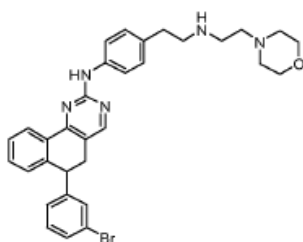
10 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 1-fenilpiperazina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 41 % de rendimiento. M.p.=113-115 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,91 (brs, 1H), 9,61 (brd, J= 4 Hz, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,84 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,51-7,35 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 4H), 7,14-7,02 (m, 4H), 6,88 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87 (d, J= 13,2 Hz, 2H), 3,68 (d, J= 11,2 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 4H). LCMS m/e 616 (M+H).

15 Ejemplo 44: N¹-(4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetil)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina



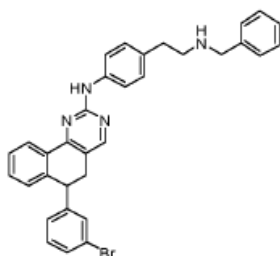
20 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó N,N-dimetiletilenodiamina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 44 % de rendimiento. M.p.=75-77 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,61 (brd, J= 4,4 Hz, 1H), 8,90 (br, 2H), 8,33 (m, 2H), 7,83 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,72 (br, 4H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,91-3,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H). LCMS m/e 542 (M+H).

Ejemplo 45: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(2-morfolinoetilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



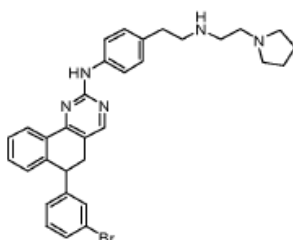
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 2-morfolinoetanamina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 33 % de rendimiento. M.p.=85-87 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,61 (br, 1H), 8,89 (br, 2H), 8,34 (m, 2H), 7,83 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,79 (br, 4H), 3,37-3,08 (m, 12H), 2,90 (t, J= 8,8Hz, 2H). LCMS m/e 584 (M+H).

Ejemplo 46: N-(4-(2-(bencilamino)etil)fenil)-6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



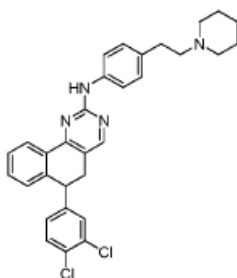
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó bencilamina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 37 % de rendimiento. M.p.=98-100 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,61 (br, 1H), 8,89 (br, 2H), 8,32 (m, 2H), 7,81 (d, J= 2,0 Hz, 2H), 7,53-7,34 (m, 7H), 7,23-7,05 (m, 6H), 4,45 (m, 1H), 4,21 (t, J= 8,8Hz, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,91 (t, J= 9,2Hz, 2H). LCMS m/e 561 (M+H).

Ejemplo 47: 6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(2-pirrolidin-1-il)etilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



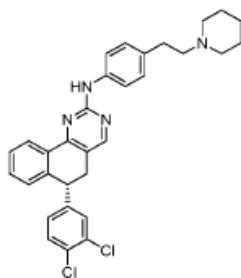
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó 1-(2-aminoetil)pirrolidina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 34 % de rendimiento. M.p.=83-85 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,61 (br, 1H), 8,99 (br, 2H), 8,33 (m, 2H), 7,83 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,21 (m, 6H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,62 (brs, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,23-3,07 (m, 6H), 2,89 (t, J= 13,2Hz, 2H), 2,03 (brs, 2H), 1,89 (brs, 2). LCMS m/e 568 (M+H).

Ejemplo 48: 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



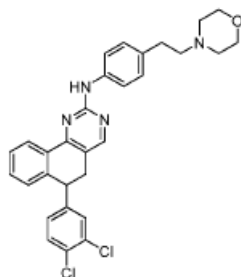
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo para producir 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina en 50 % de rendimiento. M.p.=181-183 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 12,49 (br s, 1H), 11,49 (br s, 1H), 8,42- 8,35 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,3-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,9-6,84 (m, 1H), 4,36 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,7 (br d, J= 11,8 Hz, 2H), 3,3-3,05 (m, 6H), 2,72-2,6 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,5-1,25 (m, 2H). LCMS m/e 530 (M+H).

Ejemplo 49: (R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



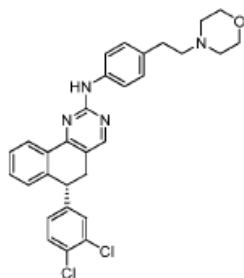
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de (R)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo para producir el compuesto del título en 47% de rendimiento. M.p.=157-158 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,41 (dd, J= 1,6Hz, 7,2Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0Hz, 8,0Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 6,0Hz, 15,2Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,6Hz, 15,6Hz, 1H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 3H), 1,67 - 1,58 (m, 5H), 1,51 - 1,43 (m, 2H). LCMS m/e 529 (M+H).

Ejemplo 50: 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-morfolino etil)fenil)-5,6 dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y se utilizó morfolina en lugar de piperidina para producir 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina en 55% de rendimiento. M.p.=180-181 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,45-8,4 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,58-6,85 (m, 6H), 4,18-4,0 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 4H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,18-3,0 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,7-2,45 (m, 6H). LCMS m/e 532 (M+H).

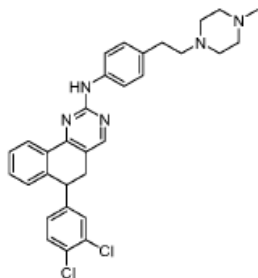
Ejemplo 51: (R)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de (R)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-

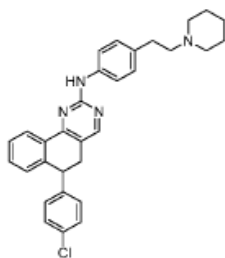
bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y se utilizó morfolina en lugar de piperidina para producir el compuesto del título en 45% de rendimiento. M.p.=166-167 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,41 (dd, J = 1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 2,4Hz, 8,4Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 4H), 3,21 (dd, J = 6,0Hz, 15,6Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,2Hz, 15,6Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 6H). LCMS m/e 531 (M+H).

Ejemplo 52: 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



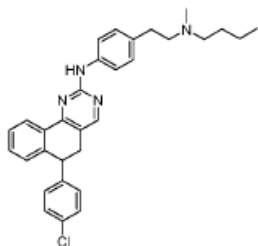
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y se utilizó N-metilo piperazina en lugar de piperidina para producir 6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=119-121 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 13,02 (br s, 3H), 11,07 (br s, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,9-6,8 (m, 1H), 4,35 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,48 (br s, 8H), 3,3-2,96 (m, 6H), 2,83 (s, 3H). LCMS m/e 545 (M+H).

Ejemplo 53: 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6 dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo para producir hidrocloreto de 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=170-175 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 10,41 (bs, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 6H), 2,95-2,84 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 5H), 1,46-1,35 (m, 1H). LCMS m/e 495 (M+H).

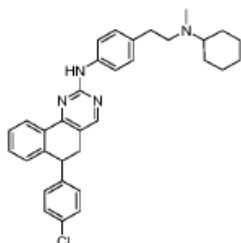
Ejemplo 54: hidrocloreto de N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilbutan-1-amina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=145-150 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 10,33 (bs, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 4,44 (t, J = 6,4Hz, 1H), 3,35-

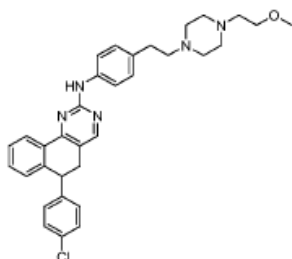
2,95 (m, 8H), 2,79 (d, J= 4,8Hz, 3H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,92 (t, J= 7,2, 3H). LCMS m/e 495 (M+H).

Ejemplo 55: hidrocloreto de 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



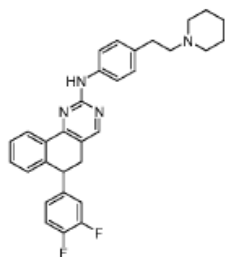
- 5 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y se utilizó N-metilciclohexanamina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=157-163 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 9,94 (bs, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 7,81 (d, J= 8,8Hz, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 4,44 (t, J= 6,4Hz, 1H), 3,40-3,07 (m, 4H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,75 (d, J= 4,8Hz, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,63-1,06 (m, 7H). LCMS m/e 523 (M+H).

Ejemplo 56: hidrocloreto de 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



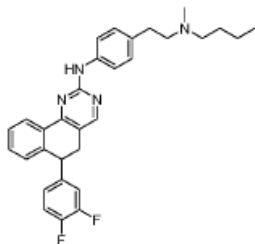
- 15 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y se utilizó 1-(2-metoxietil)piperazina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=204-214 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO) δ 12,03-11,35 (m, 2H), 9,64 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 7,82 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, J= 8,0Hz, 2H), 7,16-7,10 (m, 3H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,90-3,30 (m, 16H), 3,30-3,00 (m, 5H). LCMS m/e 554 (M+H).

Ejemplo 57: 6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



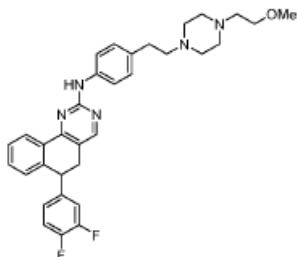
- 25 Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo para producir hidrocloreto de 6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=214-218 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,36-7,18 (m, 4H), 7,08 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 6,91-6,86 (br, 1H), 4,43 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 6H). LCMS m/e 498 (M+1).

Ejemplo 58: N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



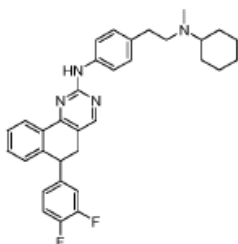
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilbutan-1-amina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=85-91 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,37-8,28 (m, 2H), 7,78 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 4H), 7,08 (br, 1H), 6,88 (br, 1H), 4,43 (t, J= , 1H), 3,40-3,30 (m, 3H), 3,28-3,10 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,48-1,13 (m, 5H). LCMS m/e 500 (M+1).

Ejemplo 59: 6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



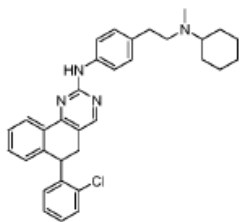
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y 1-(2-metoxietil)piperazina en lugar de piperidina para producir 6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=267-270 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 4H), 7,08 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 6,92-6,85 (br, 1H), 4,43 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,90-3,10 (m, 17H), 3,19-3,12 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H). LCMS m/e 557 (M+1).

Ejemplo 60: N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



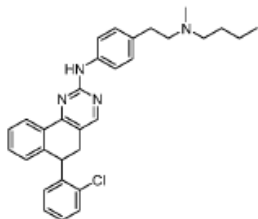
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo se utilizó en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilciclohexanamina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p.=107-114 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 4H), 7,08 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 6,92-6,86 (br, 1H), 4,43 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,34-3,10 (m, 4H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,71 (d, J= 4,4 Hz, 3H), 2,12-1,95(m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,63-1,03(m, 7H). LCMS m/e 526 (M+1).

Ejemplo 61: 6-(2-clorofenil)-N-(4-{2-(ciclohexil(metil)amino)etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



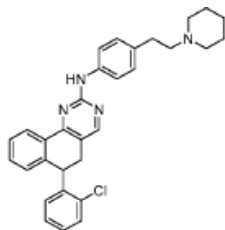
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilciclohexanamina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de 6-(2-clorofenil)-N-(4-{2-(ciclohexil(metil)amino)etil}fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,21-7,20 (m, 3H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 4H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 4H), 1,15-1,10 (m, 1H). LCMS m/e 523 (M+H).

Ejemplo 62: N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



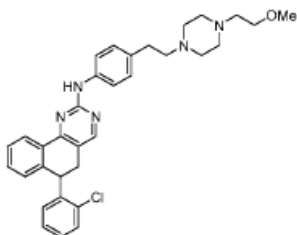
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y N-metilbutan-1-amina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,44 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS m/e 498 (M+H).

Ejemplo 63: 6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-iletíl)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



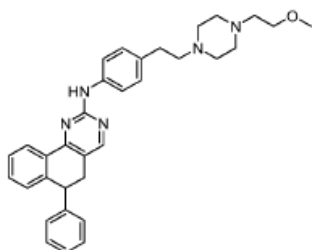
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo para producir hidrocloreto de 6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-piperidin-1-iletíl)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 7,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,8, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,64 (t, J = 5,4 Hz, 4H), (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 2H). LCMS m/e 495 (M+H).

Ejemplo 64: 6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



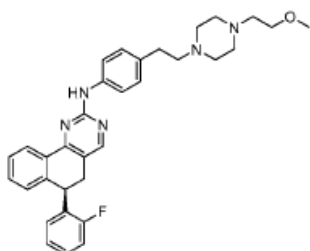
Este producto se sintetizó como se describe en el procedimiento general 2 excepto que se utilizó metanosulfonato de 4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo en lugar de metanosulfonato de 4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo y se utilizó 1-(2-metoxietil)piperazina en lugar de piperidina para producir hidrocloreto de 6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. ^1H -RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8,43 (d, J = 7,4, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,8, 2H), 6,73 (d, J = 6,2, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5,4, 2H), 3,18-3,13 (m, 3H), 2,66-2,61 (m, 11H). LCMS m/e 554 (M+H).

Ejemplo 65: N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



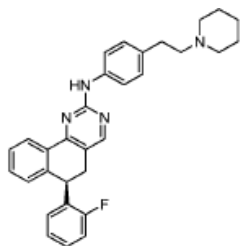
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. Sólido amarillo (34 %). M.p. = 52-54 °C. ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 6H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,81 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,64-2,50 (m, 12H). LCMS m/e 520 (M+H).

Ejemplo 66: hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



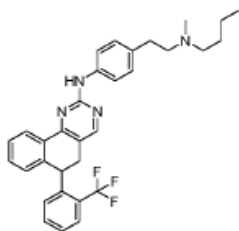
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 212 - 216 °C. ^1H RMN (DMSO) 400 MHz δ 12,0-11,3 (m, 2H), 9,66 (s, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 4H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 4,68 (t, J = 3,2Hz, 1H), 3,90 - 3,34 (m, 13H), 3,32 (s, 3H), 3,26 - 3,00 (m, 5H). LCMS m/e 538 [M+H]. Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}$ 3,07 Ácido clorhídrico: 0,08 Acetato de etilo: C 60,95, H 6,10, N 10,67; Experimental C 60,95, H 5,91, N 10,67.

Ejemplo 67: hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



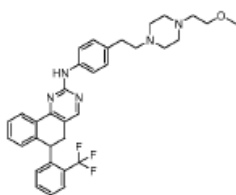
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 170 - 174 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,49 (bs, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,8Hz, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 4H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 4,68 (t, J= 6,8Hz, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 5H), 1,46 - 1,33 (m, 1H). LCMS m/e 479 [M+H]. Calculado para C₃₁H₃₁FN₄, 2,03 Ácido clorhídrico 0,33 Agua 0,15 Acetato de etilo: C 66,38, H 6,15, N 9,80; Experimental C 66,38, H 6,15, N 9,80.

Ejemplo 68: N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



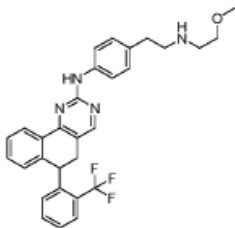
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 80-82 °C; ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1 H); 8,38-8,35 (m, 2 H); 7,82-7,75 (m, 3 H); 7,58 (t, 1 H); 7,51-7,40 (m, 3 H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2 H); 6,76 (d, J= 7,6 Hz, 1 H); 4,64 (t, J= 8 Hz, 1 H); 3,19-3,12 (m, 2 H); 2,68-2,65 (m, 2 H); 2,55-2,51 (m, 2); 2,37-2,33 (m, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 1,40-1,36 (m, 2 H); 1,30-1,23 (m, 2 H); 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3 H). LCMS m/e 531 (M+H).

Ejemplo 69: N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina .



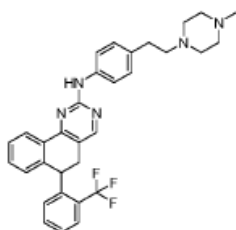
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 139-140 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1 H); 8,38-8,34 (m, 2 H); 7,82-7,75 (m, 3 H); 7,56 (t, 1 H); 7,49-7,40 (m, 3 H); 7,27 (d, J= 8,0 Hz, 1 H); 7,18-7,15 (m, 2 H); 6,76 (d, J= 7,2 Hz, 1 H); 4,64 (t, J= 7,6 Hz, 1 H); 3,43-3,37 (m, 2 H); 3,34 (s, 3 H); 3,21-3,11 (m, 2 H); 2,69-2,65 (m, 2 H); 2,50-2,43 (m, 12). LCMS 588 (M+H) .

Ejemplo 70: N-(4-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 61-62 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1 H); 8,38-8,34 (m, 2 H), 7,82-7,75 (m, 3 H), 7,56 (t, 1 H), 7,49-7,40 (m, 3 H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,17-7,15 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,64 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,39-3,35 (m, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,21-3,11 (m, 2 H), 2,76-2,64 (m, 6 H). LCMS 519 (M+H).

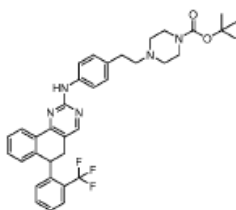
Ejemplo 71: N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6 dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



10 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-Metilpiperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 157-158 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1 H); 8,38-8,34 (m, 2 H), 7,82-7,49 (m, 3 H), 7,58 (t, 1 H), 7,51-7,40 (m, 3 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,18-7,15 (m, 2 H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,35 (bs, 2 H), 3,17-3,08 (m, 3 H), 2,69-2,65 (m, 2 H), 2,50-2,31 (m, 7 H), 2,15 (s, 3 H). LCMS 544 (M+H).

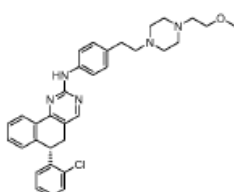
15

Ejemplo 72: 4-(4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.



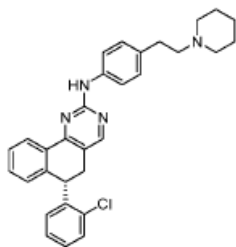
20 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2-(trifluorometil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-boc-piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 234-235 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46-7,34 (m, 3 H), 7,27-7,21 (m, 3 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,81 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,49-3,47 (m, 4 H), 3,23-3,18 (m, 1 H), 3,07-3,01 (m, 1 H), 2,83-2,79 (m, 2 H), 2,65-2,61 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H). LCMS 630 (M+H).

25 Ejemplo 73: hidrocloreto de (S)-6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



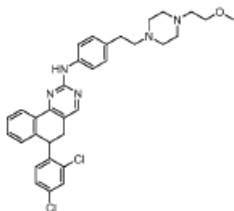
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 143 - 145 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 9,67 (s, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00 (d, J= 7,6Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 4,78 (t, J= 6,0Hz, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 5H), 3,69 - 3,24 (m, 12H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H). LCMS 554 [M+H]. Calculado para C₃₃H₃₆ClON₅, 3,07 Ácido clorhídrico 0,34 Acetato de etilo 0,04 Agua: C 59,23, H 6,06, N 10,05; Experimental C 59,17, H 6,05, N 10,05.

Ejemplo 74: hidrocloreto de (S)-6-(2-clorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



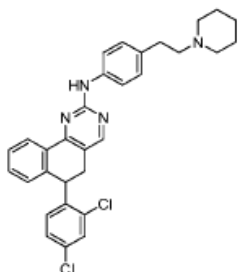
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 164 - 167 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,10 (bs, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 4,77 (t, J=6,8Hz, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,25 - 3,09 (m, 4H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 5H), 1,41 - 1,31 (m, 1H). LCMS 495 [M+H]. Calculado para C₃₁H₃₁ClN₄, 2,07 Ácido clorhídrico 0,08 Acetato de etilo: C 65,13, H 5,88, N 9,70; Experimental C 65,13, H 5,84, N 9,69.

Ejemplo 75: hidrocloreto de 6-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



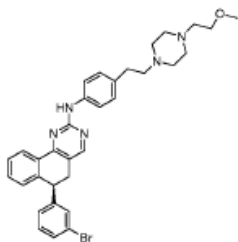
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 208 - 212 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 9,70 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 3,88 - 3,00 (m, 21H). LCMS 588 [M+H]. Calculado para C₃₃H₃₅Cl₂N₅O 3,1 Ácido clorhídrico 0,3 Agua 0,2 Acetato de etilo: C 56,03, H 5,61, N 9,67; Experimental C 56,04, H 5,60, N 9,66.

Ejemplo 76: hidrocloreto de 6-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



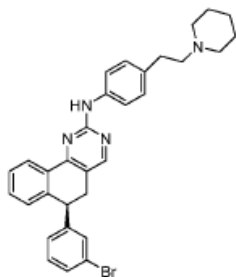
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de 4-(6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 225 - 230 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,05 (bs, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,4Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 3,03 - 2,86 (m, 4H), 1,86 - 1,69 (m, 5H), 1,42 - 1,38 (m, 1H). LCMS 529 [M+H]. Calculado para C₃₁H₃₀Cl₂N₄, 2,1 Ácido clorhídrico: C 61,44, H 5,34, N 9,24; Experimental C 61,45, H 5,32, N 9,31.

Ejemplo 77: hidrocloreto de (S)-6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



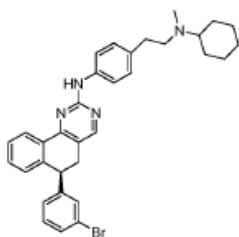
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como un sólido amarillo. m.p.= 263-265°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,61 (s, 1H), 8,33(s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,80 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,11 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,50-4,30 (br, 7H), 3,84-3,65 (br, 6H), 3,54-3,30 (br, 5H), 3,20-3,96 (m, 4H); LCMS m/e 600, 598 (M+1).

10 Ejemplo 78: hidrocloreto de (S)-6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



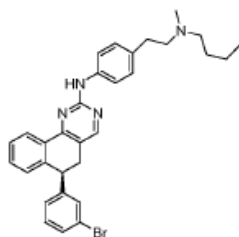
15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. m.p.= 120-125°C. ¹H RMN (DMSO-d₆ + 1 gota de D₂O, 400 MHz) δ 8,31-8,27 (m, 2H), 7,75 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,37-7,33 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,04(d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41(t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,60-3,10 (m, 4H), 2,95-2,83 (m, 4H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 4H). LCMS m/e 541 (M+H).

20 Ejemplo 79: hidrocloreto de (S)-6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



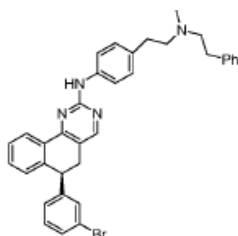
25 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilciclohexanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. m.p.= 167-172°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,21 (s, br, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 2H), 4,43 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,39-3,08 (m, 4H), 2,99 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,72 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,78 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 1,58 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,19-1,03 (m, 2H). LCMS m/e 569 (M+H).

Ejemplo 80: hidrocloreto de (S)-6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



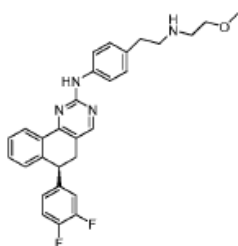
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N -metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sal de HCl, m.p.= 146-153°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,23(br, s, 1H), 9,63(s, 1H), 8,33-8,28(m, 2H), 7,79(d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,45(m, 2H), 7,40-7,37(m, 1H), 7,33(t, J= 1,6 Hz, 1H), 7,25-7,19(m, 3H), 7,12-7,04(m, 2H), 4,43(t, J= 6,0 Hz, 1H), 3,32-3,08(m, 5H), 3,05-2,94(m, 3H), 2,78(d, J= 5,2 Hz, 3H), 1,65(m, 2H), 1,36-1,26(m, 2H), 0,90(t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS m/e 543, 541, 272, 271.

10 Ejemplo 81: (S)-6-(3-bromofenil)-N-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metil-2-feniletanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sal de HCl, m.p.= 146-153°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,02(br, s, 1H), 9,77(s, 1H), 8,34(s, 1H), 8,33-8,28(m, 1H), 7,78(d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,44(m, 2H), 7,40-7,15(m, 10H), 7,15-7,02(m, 2H), 4,44(t, J= 6,0Hz, 1H), 3,42-3,31(m, 2H), 3,31-3,19(m, 2H), 3,16(t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,12-2,99(m, 4H), 2,86(d, J= 4,8 Hz, 3H); LCMS: 591, 589, 296, 295.

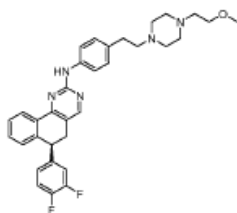
Ejemplo 82: (S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



20 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sal de HCl; m.p.= 221-225°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,70(s, 1H), 9,01(br, 2H), 8,36(s, 1H), 8,35-8,30(m, 1H), 7,80(d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,55-7,47(m, 2H), 7,37-7,18(m, 4H), 7,13-7,08(m, 1H), 6,93-6,88 (br, m, 1H), 4,45(t, J= 6,8 Hz, 1H), 3,63(m, 5,2 Hz, 2H), 3,33(s, 3H), 3,20-3,10(m, 6H), 2,97-2,90(m, 2H). LCMS m/e 488 (M+1).

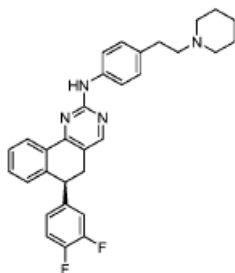
25

Ejemplo 83: hidrocloreto de N-(4-(2-(4-(2-(S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



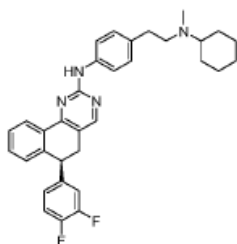
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (44 %). M.p. = 190-192 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,83-2,75 (m, 6H), 3,65-3,48 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,08-3,03 (m, 2H). LCMS m/e 556 (M+H).

10 Ejemplo 84: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-
amina



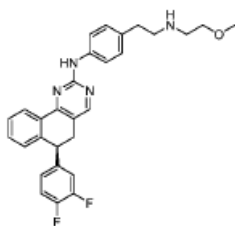
15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (38 %). M.p. = 163-165 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) 6,978 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,21-3,16 (m, 4H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,82-1,70 (m, 6H). LCMS m/e 497 (M+H).

20 Ejemplo 85: hidrocloreto de (S)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-



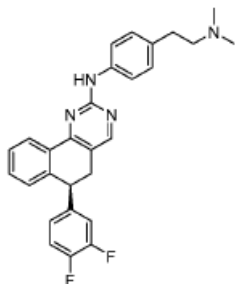
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilciclohexanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (35 %). M.p. = 96-98 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,36-3,16 (m, 5H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,48-1,13 (m, 6H). LCMS m/e 525 (M+H).

Ejemplo 86: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



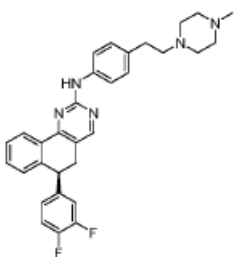
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (41 %). M.p. = 85-87 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,35-7,19 (m, 4H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32-3,10 (m, 6H), 2,91-2,84 (m, 4H). LCMS m/e 487 (M+H).

10 Ejemplo 87: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



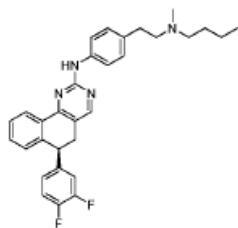
15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N,N-dimetilamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (36 %). M.p. = 165-167 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,81 (d, J = 5,2 Hz, 6H). LCMS m/e 457 (M+H).

20 Ejemplo 88: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



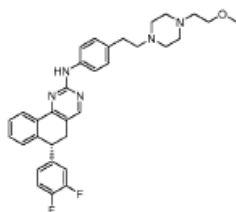
25 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilpiperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (40 %). M.p. = 90-92 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,60 (br, 4H), 3,29-3,16 (m, 8H), 2,93 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H). LCMS m/e 512 (M+H).

Ejemplo 89: hidrocloreto de (S)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



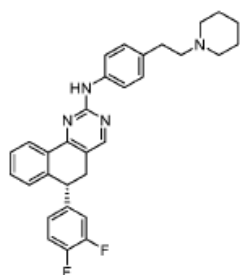
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (35 %). M.p. = 130-132 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 4H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,29-3,14 (m, 4H), 3,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS m/e 499 (M+H).

10 Ejemplo 90: hidrocloreto de (R)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



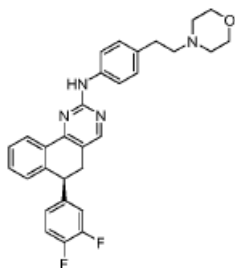
15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (44 %). M.p. = 190-192 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 4H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,83-2,74 (m, 6H), 3,65-3,48 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H). LCMS m/e 556 (M+H).

20 Ejemplo 91: hidrocloreto de (R)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



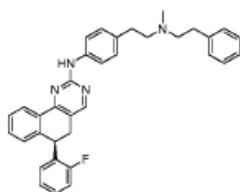
25 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (39 %). M.p. = 165-167 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 6H). LCMS m/e 497 (M+H).

Ejemplo 92: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-difluorofenil)-N-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



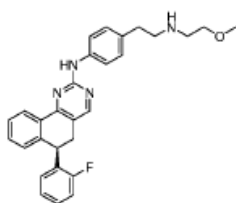
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, morfolina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sólido amarillo (38 %). M.p. = 97-99 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,45 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 4,02 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J= 12,4 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,53 (d, J= 12,4 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 4H), 2,96 (t, J= 8,8 Hz, 2H). LCMS m/e 499 (M+H).

Ejemplo 93: sal de hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



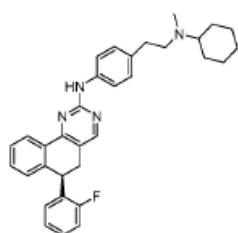
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metil-2-feniletanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 135-145 °C; ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,32-8,30 (m, 2 H), 7,80-7,78 (m, 2 H), 7,50-7,43 (m, 2 H), 7,34-7,19 (m, 8 H), 7,05-6,99 (m, 2 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 4,46 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 3,38-3,33 (m, 2 H), 3,27-2,21 (m, 2 H), 3,18-3,14 (m, 2 H), 3,10-2,97 (m, 4 H), 2,87 (d, 3 H); LCMS m/e 529 (M+H).

Ejemplo 94: sal de hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(4-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



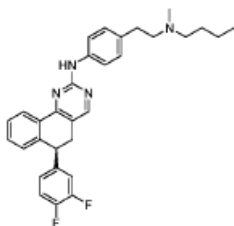
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 198-201 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1 H), 8,99 (bs, 2 H), 8,33-8,31 (m, 2 H), 7,79-7,77 (m, 1 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,28-7,18 (m, 3 H), 7,06-7,00 (m, 2 H), 6,79-6,76 (m, 1 H), 4,65 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,61-3,58 (m, 2 H), 3,20-3,05 (m, 9 H), 2,92-2,88 (m, 2 H). LCMS m/e 469 (M+H).

Ejemplo 95: (R)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



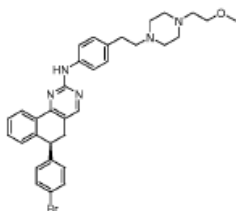
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilciclohexanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado como sal de HCl; m.p. = 158-164 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,01 (br, s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,79(d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,30-7,18(m, 3H), 7,06-6,98(m, 2H), 6,80-6,75(m, 1H), 4,65 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,36-3,04 (m, 5H), 2,97 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,72 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,78 (d, J= 12,0 Hz, 2H), 1,61-1,18 (m, 6H). LCMS m/e 508 (M+H).

Ejemplo 96: sal de hidrocloreto de (S)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



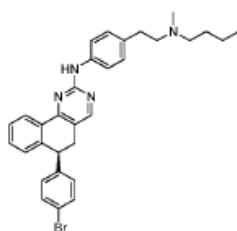
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 145-150 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,32-8,27 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 7,31-7,21 (m, 4 H), 7,08-7,06 (m, 1 H), 6,89 (bs, 1 H), 4,46 (t, J= 6,0 Hz, 1 H), 3,28-3,11 (m, 5 H), 2,99-2,94 (m, 3 H), 2,75 (d, 3 H), 1,66-1,62 (m, 2 H), 1,30-1,27 (m, 2 H), 0,89 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). LCMS m/e 499 (M+H).

Ejemplo 97: sal de hidrocloreto de (S)-6-(4-bromofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



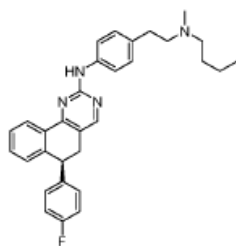
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 265-270 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1 H), 8,31-8,27 (m, 2 H), 7,79-7,77 (m, 2 H), 7,48-7,42 (m, 4 H), 7,24-7,22 (m, 2 H), 7,09-7,02 (m, 2), 4,67 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 3,80-3,71 (m, 8 H), 3,55-3,40 (m, 2 H), 3,39-3,30 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,32-3,00 (m, 6 H). LCMS m/e 600 (M+H).

Ejemplo 98: sal de hidrocloreto de (S)-6-(4-bromofenil)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



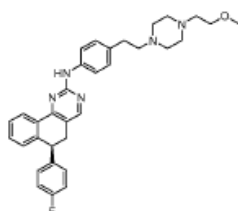
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 170-175 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 2 H), 9,72 (s, 1 H), 8,31-8,27 (m, 2 H), 7,77-7,75 (m, 2 H), 7,49-7,41 (m, 3 H), 7,24-7,22 (d, 2 H), 7,09-7,02 (m, 3 H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,28-2,96 (m, 8 H), 2,75 (d, 3 H), 1,69-1,61 (m, 2 H), 1,33-1,26 (m, 2 H), 0,89 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). LCMS m/e 543 (M+H).

Ejemplo 99: (S)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



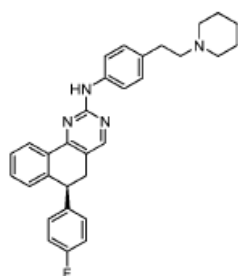
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 164-166 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) 400 MHz δ 10,65 (brs, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,32-8,35 (m, 2H), 7,79 (d, J= 8,6Hz, 2H), 7,51 (t, J= 5,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,6Hz, 2H), 7,02-7,08 (m, 5H), 4,46 (t, J= 6,2Hz, 1H), 3,13-3,18 (m, 5H), 2,99-3,03 (m, 3H), 2,79 (d, J= 5,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J= 7,8Hz, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,27-1,32 (m, 3H), 0,91 (t, J= 7,4Hz, 3H) LCMS m/e 481 [M+H].

Ejemplo 100: (S)-6-(4-fluorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil) -5,6- dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



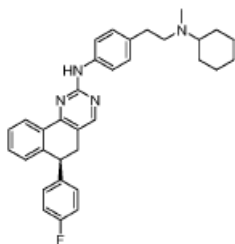
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 195-198 °C; ¹H RMN (CDCl₃/DMSO-d₆) 400 MHz δ 8,37 (d, J= 7,0Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,63 (s, 3H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,34-7,37 (d, J= 7,0Hz, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,69 (d, J= 6,6Hz, 2H), 7,58-7,59 (m, 2H), 7,35 (d, J= 8,6Hz, 2H), 7,12 (d, J= 7,0Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,01, 7,04 (m, 2H), 4,43 (t, J= 7,0Hz, 1H), 3,89-3,91 (m, 7H), 3,39(s, 5H), 3,28-3,30 (m, 2H), 2,02 (s, 2H). LCMS m/e 538 [M+H].

Ejemplo 101: (S)-6-(4-fluorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



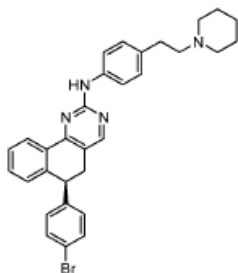
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 185-188 °C. ¹H RMN (CDCl₃) 400 MHz δ 12,19 (brs, 1H), 10,89 (brs, 1H), 8,36 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,69 (d, J= 6,6Hz, 2H), 7,58-7,59 (m, 2H), 7,35 (d, J= 6,2Hz, 2H), 7,26 (d, J= 2,7Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 3H), 4,14 (s, 1H), 3,63 (d, J= 10,5Hz), 3,31-3,33 (m, 3H), 3,12-3,17 (m, 3H), 2,74 (d, J= 11,2Hz, 2H), 2,36 (d, J= 12,1Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,92-1,95 (m, 3H), 1,43-1,46 (m, 1H). LCMS m/e 479 [M+H].

Ejemplo 102: (S)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



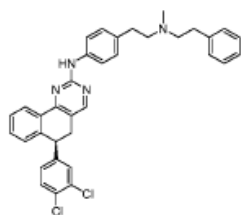
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilciclohexanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 160-162 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) 400 MHz δ 10,37 (brs, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H), 7,80 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,10-7,17 (m, 4H), 4,43 (t, J=6,6Hz, 1H), 3,27-3,30 (m, 5H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,73 (d, J=4,6 Hz, 3H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,81 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,61 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,40-1,44 (m, 3H), 1,27-1,32 (m, 3H), 1,09-1,17 (m, 2H). LCMS m/e 507 [M+H].

Ejemplo 103: sal de hidrocloreto de (S)-6-(4-bromofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 205-210 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,31-8,27 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 2 H), 7,50-7,42 (m, 3 H), 7,21-7,19 (m, 2 H), 7,09-7,02 (m, 3 H), 4,39 (t, J= 6,0 Hz, 1 H), 3,47-3,44 (d, 2 H), 3,21-3,14 (m, 3 H), 3,10-2,97 (m, 3 H), 2,90-2,81 (m, 2 H), 1,77-1,67 (m, 4 H), 1,37-1,34 (m, 2 H). LCMS m/e 541 (M+H).

Ejemplo 104: sal de hidrocloreto de (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.

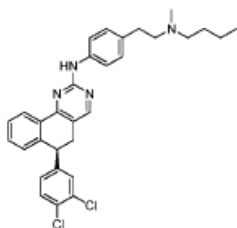


Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metil-2-feniletanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 170-175 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,33-8,28 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 2 H), 7,51-7,42 (m, 4 H), 7,34-7,21 (m, 6 H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 7,02-7,00 (m, 1 H), 4,46 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 3,37-3,33 (m, 2 H), 3,27-2,21 (m, 2 H), 3,16-3,14 (m, 2 H), 3,08-2,99 (m, 4 H), 2,87 (d, 3 H). LCMS m/e 579 (M+H).

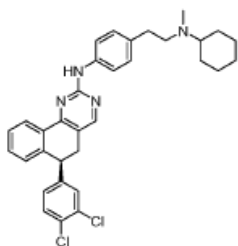
Ejemplo 105: sal de hidrocloreto de (S)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.

Éste se sintetizó utilizando (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo metanosulfonato, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 135-145 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 2 H), 9,70 (s, 1 H), 8,33-8,28 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 2 H), 7,51-7,42 (m, 4 H), 7,24-7,22 (d, 2 H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 7,02-7,00 (m, 1 H), 4,46 (t, J= 6,4

Hz, 1 H), 3,28-3,11 (m, 5 H), 3,00-2,96 (m, 3 H), 2,75 (d, 3 H), 1,67-1,61 (m, 2 H), 1,33-1,27 (m, 2 H), 0,89 (t, J= 7,6 Hz, 3 H). LCMS m/e 531 (M+H).

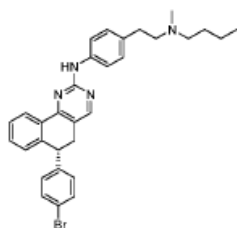


5 Ejemplo 106: sal de hidrocloreto de (S)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



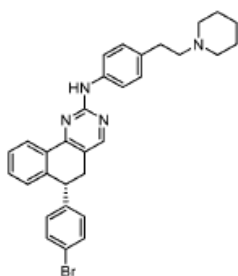
10 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilciclohexanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 175-185 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,33-8,28 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 2 H), 7,51-7,42 (m, 3 H), 7,25-7,23 (m, 2 H), 7,11-7,10 (d, 1 H), 7,02-7,00 (m, 1 H), 4,46 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 3,28-3,21 (m, 4 H), 3,00-2,98 (m, 2 H), 2,71-2,69 (d, 3 H), 2,09-1,96 (m, 2 H), 1,79 (d, J= 12 Hz, 2 H), 1,59 (d, J= 12,8 Hz, 2 H), 1,44-1,38 (m, 2 H), 1,26-1,06 (m, 4 H). LCMS m/e 557 (M+H).

Ejemplo 107: sal de hidrocloreto de (R)-6-(4-bromofenil)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para producir el producto deseado. M.p. = 140-145 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 2 H), 9,64 (s, 1 H), 8,31-8,28 (m, 2 H), 7,79-7,77 (m, 2 H), 7,48-7,43 (m, 3 H), 7,24-7,22 (d, 2 H), 7,10-7,03 (m, 3 H), 4,40 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,26-2,95 (m, 8 H), 2,76 (d, 3 H), 1,67-1,63 (m, 2 H), 1,33-1,27 (m, 2 H), 0,90 (t, J= 7,2 Hz, 3 H). LCMS m/e 543 (M+H).

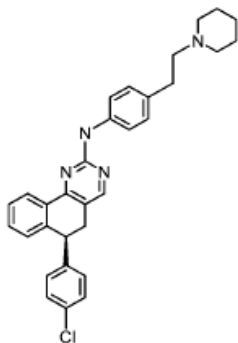
20 Ejemplo 108: sal de hidrocloreto de (R)-6-(4-bromofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



25 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(4-bromofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2. M.p. = 170-175 °C. ¹H RMN

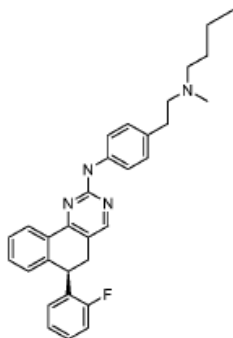
400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,31-8,28 (m, 2 H), 7,79-7,77 (m, 2 H), 7,49-7,43 (m, 3 H), 7,22-7,20 (m, 2 H), 7,10-7,03 (m, 3 H), 4,40 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,48-3,45 (d, 2 H), 3,22-3,14 (m, 3 H), 3,11-2,97 (m, 3 H), 2,89-2,85 (m, 2 H), 1,80-1,68 (m, 4 H), 1,41-1,30 (m, 2 H). LCMS m/e 541 (M+H).

5 Ejemplo 109: hidrocloreto de (S)-6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



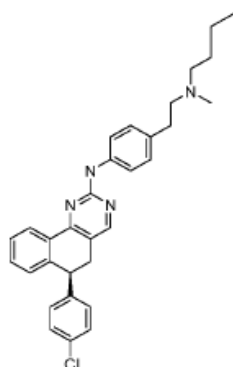
10 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=261-263 °C. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9,72 (s, br, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,31 (dd, J= 1,8, 4,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,11-7,08 (m, 3H), 4,42 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,49(d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,32-2,84 (m, 8H), 1,79-1,68 (m, 5H), 1,38 (m, 1H). LCMS m/e 495 (M+H).

Ejemplo 110: hidrocloreto de (R)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=78-81 °C. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,06 (s, br, 1H), 9,62 (s, br, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,78-6,75 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,27-2,94 (m, 8H), 2,77 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,32 -1,20 (m, 2H), 0,88 (m, 3H). LCMS m/e 481(M+H).

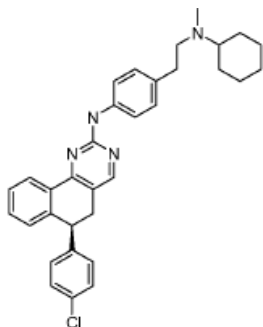
20 Ejemplo 111: hidrocloreto de (S)-N-(4-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo,

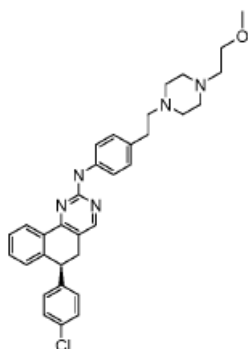
N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=75-77 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,90 (s, br, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,79 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,10 (m, 4H), 4,42 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,28-2,86 (m, 8H), 2,78 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,33 -1,27 (m, 2H), 0,90 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LCMS m/e 497(M+H).

- 5 Ejemplo 112: hidrocloreto de (S)-6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



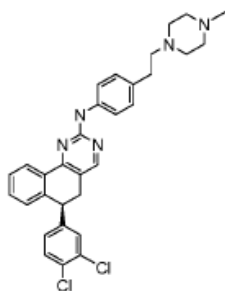
- 10 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilciclohexanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=159-162 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,96 (s, br, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J= 8,8 Hz, 4H), 7,09 (m, 4H), 4,41 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 3,29-2,94 (m, 8H), 2,72 (d, J= 5,2 Hz, 3H), 2,03-1,10 (m, 10H). LCMS m/e 523(M+H).

- Ejemplo 113: hidrocloreto de (S)-6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



- 15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=261-263 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,63 (s, br, 1H), , 8,31-8,27 (m, 2H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,22 (d, J= 8,0 Hz , 2H), 7,09 (m, 4H), 4,41 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,78-3,36 (m, 13H), 3,28 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 5H). LCMS m/e 554(M+H).

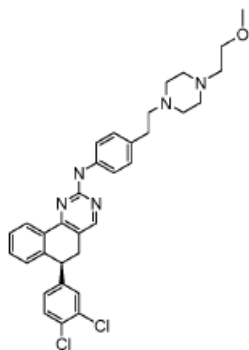
- 20 Ejemplo 114: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



- 25 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metil piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=236-238 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), , 8,33-8,29 (m, 2H), 7,79 (d, J= 8,0 Hz, 2H),

7,52-7,47 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,03-7,00 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,82-2,99 (m, 15H), 2,82 (s, 3H). LCMS m/e 544 (M+H).

Ejemplo 115: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



5

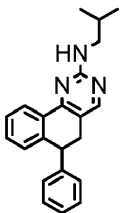
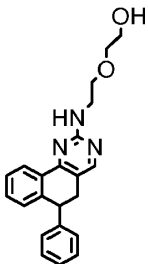
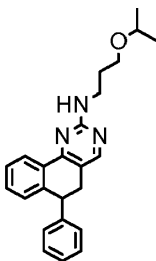
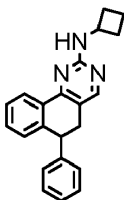
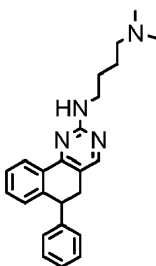
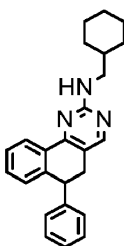
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 2 para dar un sólido amarillo. M.p.=248-250 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,63 (s, br, 1H), , 8,33-8,29 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,03-7,00 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,78-3,36 (m, 17H), 3,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H). LCMS m/e 588 (M+H).

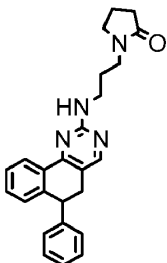
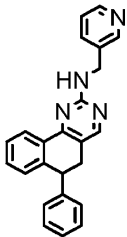
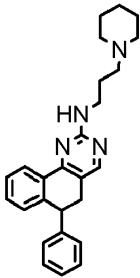
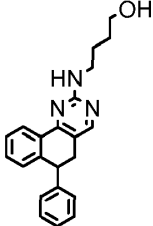
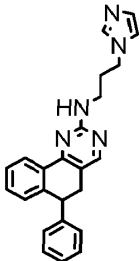
10

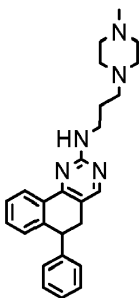
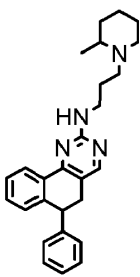
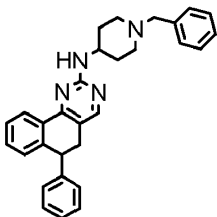
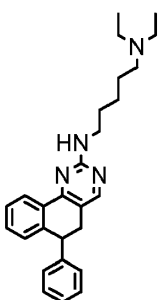
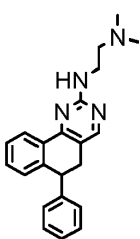
Los compuestos en la Tabla 4 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 3 como se describe en la presente memoria.

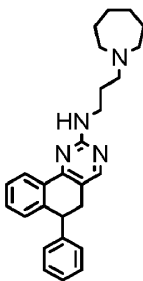
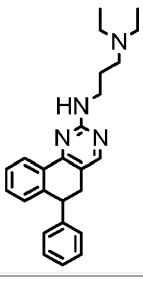
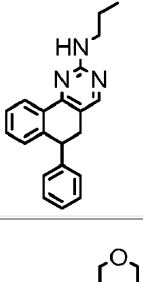
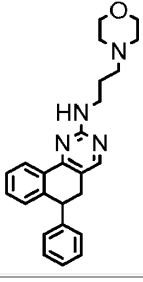
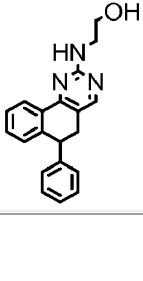
Tabla 4.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
116		6-fenil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	378
117		6-fenil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	384
118		6-fenil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	384

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
119		N-isobutil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	329
120		2-(2-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etoxi)etanol	361
121		N-(3-isopropoxipropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	373
122		N-ciclobutil-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	327
123		N¹,N¹-dimetil-N⁴-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)butano-1,4-diamina	372
124		N-(ciclohexilmetil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	369

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
125		1-(3-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona	398
126		6-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	364
127		6-fenil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	398
128		4-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)butan-1-ol	345
129		N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	381

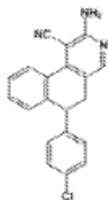
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
130		N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	413
131		N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
132		N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	446
133		N ¹ ,N ¹ -dietil-N ⁵ -(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)pentano-1,5-diamina	414
134		N ¹ ,N ¹ -dimetil-N ² -(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)etano-1,2-diamina	344

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
135		N-(3-(azepan-1-yl)propil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	412
136		N ¹ ,N ¹ -dietil-N ³ -(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)propano-1,3 diamina	- 386
137		6-fenil-N-propil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	315
138		N-(3-morfolinopropil)-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	400
139		2-(6-fenil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)etanol	317

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
140		N¹-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N⁵,N⁵-dimetilpentano-1,5-diamina	454
141		6-(3,4-diclorofenil)-N-isopropil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	383
142		6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	466
143		N¹-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N²,N²-dimetilpropano-1,2-diamina	426
144		6-(3,4-diclorofenil)-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	494

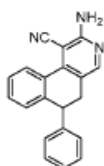
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
145		N¹-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N⁴,N⁴-dietilbutano-1,4-diamina	468
146		N-(3-(azepan-1-il)propil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	480

Ejemplo 147: 2-amino-6-(4-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo



Éste se sintetizó como se describe en el procedimiento general 4.

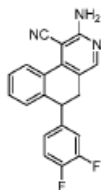
5 Ejemplo 148: 2-amino-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo



Éste se sintetizó mediante el procedimiento general 4 excepto que se utilizó 4-fenil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para dar 2-amino-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,18 (t, J= 7,2 Hz, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,72 (s, 2H), 4,24 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,8 y 7,2 Hz, 1H), 2,94 (dd, J= 14,8 y 5,2 Hz, 1H). LCMS m/e 298 (M+H).

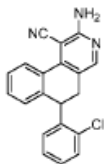
10

Ejemplo 149: 2-amino-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo



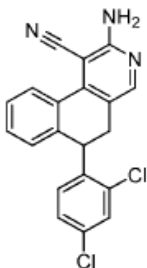
Éste se sintetizó mediante el procedimiento general 4 excepto que se utilizó 4-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para dar 2-amino-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8,30 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, J= 7,6 Hz, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 14,8 y 7,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J= 15,2 y 4,8 Hz, 1H). LCMS m/e 334 (M+H).

Ejemplo 150: 2-amino-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo



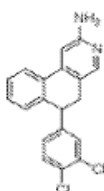
Éste se sintetizó mediante el procedimiento general 4 excepto que se utilizó 4-(2-clorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para dar 2-amino-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8,34 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,26 (dt, J= 7,6 y 2 Hz, 1H), 7,21 (dt, J= 7,2 y 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,8 y 7,6 Hz, 1H), 2,94 (dd, J= 15,2 y 5,2 Hz, 1H). LCMS m/e 332 (M+H).

Ejemplo 151: 2-amino-6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo



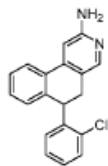
Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 4 excepto que se utilizó 4-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 4-(4-clorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona para producir 2-amino-6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo como un sólido gris/verde. M.p. = 282-284°C. 400 MHz ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 8,33 (dd, J= 8 y 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 8,8 y 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dt, J= 7,6 y 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8 y 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,02 (dd, J= 14,8 y 7,6 Hz, 1H), 2,94 (dd, J= 15,2 y 5,6 Hz, 1H). LCMS m/e 366 [M+H].

Ejemplo 152: 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina



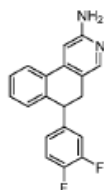
Éste se sintetizó como se describe en el procedimiento general 5.

Ejemplo 153: 6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina

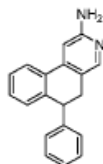


- 5 Se sintetizó como se describe en el procedimiento general 5 excepto que se utilizó 2-amino-6-(2-clorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo en lugar de 2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,61 (t, J = 6 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 6 Hz, 2H). LCMS m/e 307 (M+H).

Ejemplo 154: 6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina

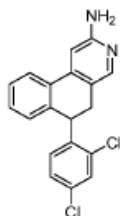


- 10 Se sintetizó como se describe en el procedimiento general 5 excepto que se utilizó 2-amino-6-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo en lugar de 2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo como material de partida. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LCMS m/e 309 (M+H).
- 15 Ejemplo 155: 6-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina



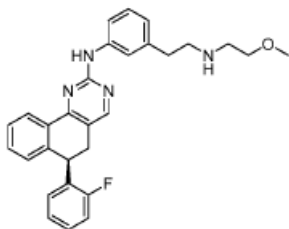
- 20 Se sintetizó como se describe en el procedimiento general 5 excepto que se utilizó 2-amino-6-fenil-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo como material de partida. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H). LCMS m/e 273 (M+H).

Ejemplo 156: 6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina



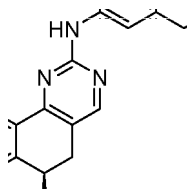
- 25 Se sintetizó utilizando 2-amino-6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo (186 mg, 0,510 mmol) como se describe en el procedimiento general 5 para proporcionar 6-(2,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-amina como un sólido blancuzco. M.p. = 189-193°C. 400 MHz ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,2 y 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,6 y 1,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,58 (t, J = 6 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H). LCMS m/e 341 [M+H].

Ejemplo 157: sal de hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



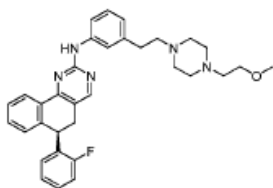
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 173-175 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,99 (bs, 2 H), 8,33-8,31(m, 2 H), 7,73-7,69 (m, 2 H), 7,54-7,44 (m, 2 H), 7,29-7,24 (m, 3 H), 7,06-7,00 (m, 2 H), 6,85-6,78 (m, 2 H), 5,55 (bs, 2 H), 4,65 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,61 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,20-3,08 (m, 6 H), 2,98-2,94 (m, 2 H). LCMS m/e 469 (M+H).

10 Ejemplo 158: (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



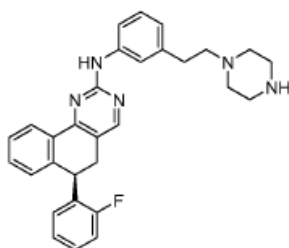
15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (K)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado como sal de HCl; mp= 139-147°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,76(s, 1H), 9,22(s, br, 2H), 8,36-8,33(m, 2H), 7,92(s, 1H), 7,81(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,40(m, 2H), 7,37(t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,21(m, 2H), 7,16(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,00(m, 2H), 6,78(t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65(t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,11(s, 2H), 3,61(t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,27(s, 3H), 3,18-3,07(m, 4H). LCMS m/e 455 (M+H).

Ejemplo 159: (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil) -5,6- dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



20 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 6. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1 H), 8,37-8,34 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,62-7,60 (m, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,30-7,19 (m, 3 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,82-6,79 (m, 2 H), 4,67 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,41 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,22-3,08 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,74-2,70 (m, 2 H), 2,59-2,42 (m, 12 H). LCMS m/e 539 [M+H].

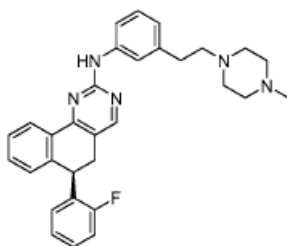
25 Ejemplo 160: hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-

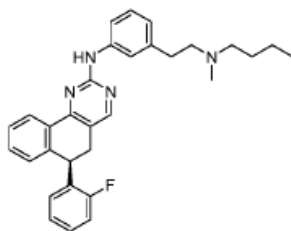
ilamino)fenetilo, piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 193-199 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 12,15 (bs, 1H), 9,76 - 9,65 (m, 3H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,68 (t, J=6,8Hz, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,62 - 3,30 (m, 8H), 3,26 - 3,08 (m, 4H). LCMS m/e 480 [M+H]. Calculado para C₃₀H₃₀FN₅, 2,71 Ácido clorhídrico 2,04 Agua. 0,05 Acetato de etilo: C 58,55, H 6,05, N 11,30; Experimental C 58,55, H 6,05, N 11,31.

Ejemplo 161: hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



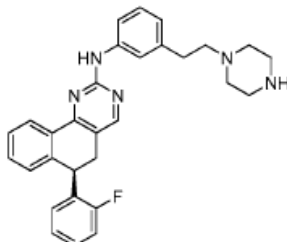
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilo piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 182-186 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 11,96 (bs, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,68 (t, J=6,4Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,38 (m, 8H), 3,25 - 3,08 (m, 4H), 2,85 (s, 3H). LCMS m/e 494 [M+H]. Calculado para C₃₁H₃₂FN₅, 3,40 Ácido clorhídrico 3,43 Agua. 0,14 Acetato de etilo: C 54,80, H 6,32, N 10,12; Experimental C 54,80, H 6,32, N 10,12.

Ejemplo 162: hidrocloreto de (R)-N-(3-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



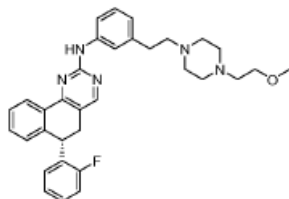
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-lamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 163-167 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,69 (bs, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,92 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 4,68 (t, J=7,2Hz, 1H), 3,36 - 2,98 (m, 8H), 2,82 - 2,76 (m, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 3H). LCMS m/e 481 [M+H]. Calculado para C₃₁H₃₃FN₄, 2,03 Ácido clorhídrico 0,81 Agua: C 65,41, H 6,49, N 9,84; Experimental C 65,41, H 6,49, N 9,92.

Ejemplo 163: (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



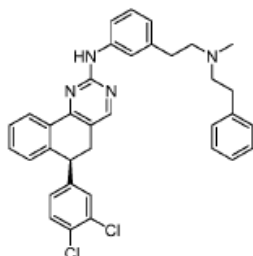
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. Sólido amarillo (46 %). M.p. = 165-167 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 7,91 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,11 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 4,68 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 3,79 (br, 2H), 3,56-3,38 (m, 7H), 3,19-3,09 (m, 4H), 2,93 (t, J= 16,4 Hz, 2H). LCMS m/e 480 (M+H).

Ejemplo 164: (S)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



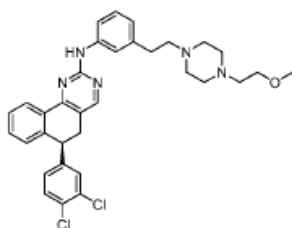
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado as sal de hidrocloreto. M.p. = 148-150 °C. ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,42 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,46-7,37 (m, 2 H), 7,29-7,25 (m, 1 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 7,09-7,04 (m, 2), 6,94-6,87 (m, 2 H), 6,75 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,52 (t, J= 5,2 Hz, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 3,21-3,08 (m, 2 H), 2,86-2,82 (m, 2 H), 2,69-2,58 (m, 13 H). LCMS m/e 538 (M+H).

Ejemplo 165: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



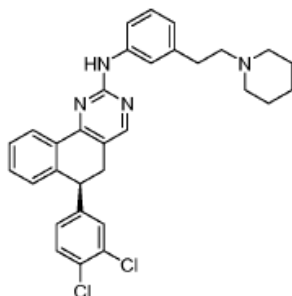
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metil-2-feniletanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado como sal de hidrocloreto. M.p. = 154 - 157 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,44 (brs, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 4h), 7,33 - 7,21 (m, 6H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,45 (t, J=6,4Hz, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 4H), 2,90 (d, J=5,2Hz, 3H). LCMS m/e 579 [M+H]. Calculado para C₃₅H₃₂Cl₂N₄, 2,05 Ácido clorhídrico 0,12 Acetato de etilo: C 64,09, H 5,31, N 8,43; Experimental C 64,10, H 5,30, N 8,43.

Ejemplo 166: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



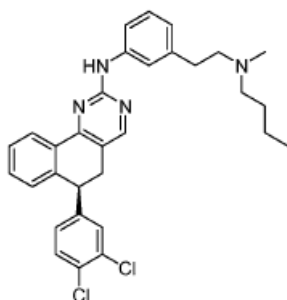
Este se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado como sal de hidrocloreto. M.p. = 220 - 225 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 12,25 (bs, 1H), 11,70 (bs, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,46 (t, J=6,4Hz, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 6H), 3,68 - 3,32 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H). LCMS: 588 m/e [M+H]. Calculado para C₃₃H₃₅Cl₂N₅O₂, 2,60 Ácido clorhídrico. 1,42 Agua 0,03 Acetato de etilo: C 55,90, H 5,76, N 9,84; Experimental C 55,91, H 5,76, N 9,84.

Ejemplo 167: hidrocloreto de (S)-6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



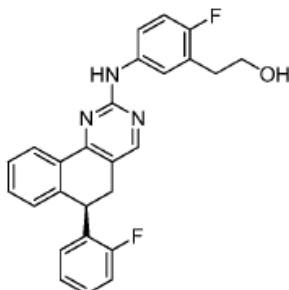
- 5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, piperidina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado como sal de hidrocloreto. M.p. = 165 - 169 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,32 (bs, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,86 (d, J=7,2Hz, 1H), 4,46 (t, J=6,0Hz, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 3,28 - 3,13 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 5H), 1,42 - 1,32 (m, 1H). LCMS m/e 529 [M+H].
- 10 Calculado para C₃₁H₃₀Cl₂N₄·2,08 Ácido clorhídrico 0,04 Agua 0,33 Acetato de etilo: C 61,12, H 5,52, N 8,82; Experimental C 61,12, H 5,52, N 8,82.

Ejemplo 168: hidrocloreto de (S)-N-(3-(2-(butil(metil)amino)etil)fenil)-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



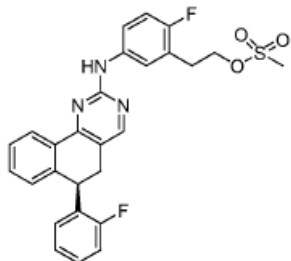
- 15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (S)-4-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado como sal de hidrocloreto. M.p. = 162 - 166 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 10,24 (bs, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 2H), 7,79 (bs, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,87 (d, J=8Hz, 1H), 4,46 (t, J=6,4Hz, 1H), 3,34 - 3,10 (m, 5H), 3,06 - 2,96 (m, 3H), 2,79 (t, J=4,8Hz, 3H) 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,6Hz, 3H). LCMS m/e 531 [M+H].
- 20 Calculado para C₃₁H₃₂Cl₂N₄·1,93 Ácido clorhídrico 0,30 Agua 0,17 Acetato de etilo: C 61,15, H 5,81, N 9,00; Experimental C 61,15, H 5,82, N 9,00.

Ejemplo 169 (R)-2-(2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol



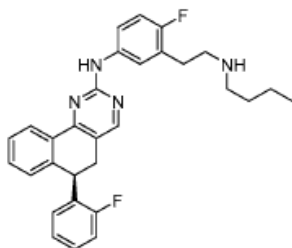
- 25 Éste se sintetizó utilizando (R,E)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, y 1-(4-fluoro-3-(2-hidroxietil)fenil)guanidina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 140-141 °C. ¹H ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1 H), 8,32-8,29 (m, 2 H), 7,7 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,51-7,49 (m, 2 H), 7,29-7,15 (m, 2 H), 7,18-7,01 (m, 3 H), 6,80 (t, 1 H), 4,64 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,78 (m, 2H). LCMS m/e 430 (M+H).

Ejemplo 170: metanosulfonato de (R)-2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol.



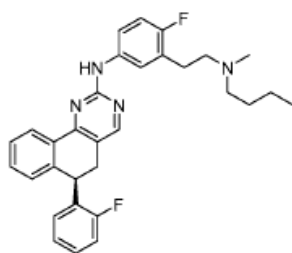
Éste se sintetizó utilizando (R)-2-(2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol y cloruro de metanosulfonilo como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 99-100 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1 H), 8,32-8,28 (m, 2 H), 7,82-7,81 (m, 1 H), 7,72-7,68 (m, 1 H), 7,51-7,42 (m, 2 H), 7,26-7,11 (m, 3 H), 7,04-7,01 (m, 2 H), 6,77 (t, 1 H), 4,64 (t, J= 6,8Hz, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 3,19-2,94 (m, 7H). LCMS m/e 508 (M+H) = 508.

Ejemplo 171: sal de hidrocloreto de (R)-N-(3-(2-(butilamino)etil)-4-fluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



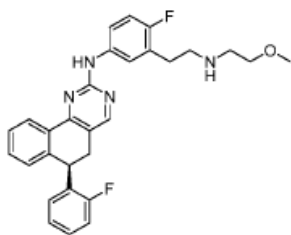
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol, butilamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 180-185 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1 H), 9,10 (bs, 2 H), 8,32-8,30 (m, 2 H), 7,80-7,83 (d, 1 H), 7,79-7,68 (m, 1 H), 7,56-7,44 (m, 2 H), 7,28-7,14 (m, 3 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 6,78 (t, 1 H), 5,0 (bs, 2 H), 4,65 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 3,20-2,91 (m, 9 H), 1,64-1,56 (m, 2 H), 1,35-1,27 (m, 2 H), 0,87 (t, J= 7,2 Hz, 3 H). LCMS m/e 485 (M+H).

Ejemplo 172: sal de hidrocloreto de (R)-N-(3-(2-(butil(metil)amino)etil)-4-fluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



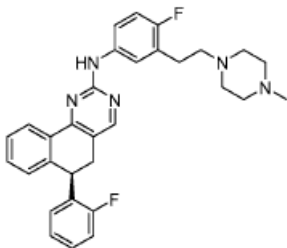
Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol, N-metilbutan-1-amina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 125-130 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,66 (bs, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,36-8,31 (m, 2 H), 7,86-7,83 (m, 1 H), 7,69-7,65 (m, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,28-7,15 (m, 3 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 6,80-6,76 (m, 1 H), 5,0 (bs, 2 H), 4,65 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,31-2,99 (m, 8 H), 2,81-2,80 (d, 3 H), 1,69-1,61 (m, 2 H), 1,31-1,25 (m, 2 H), 0,87 (t, J= 7,2 Hz, 3 H). LCMS m/e 499 (M+H).

Ejemplo 173: sal de hidrocloreto de (R)-N-(4-fluoro-3-(2-(2-metoxietilamino)etil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



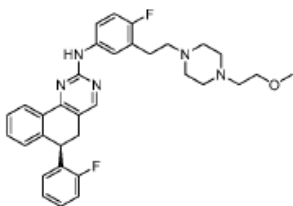
5 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 2-metoxietanamina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 131-132 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1 H), 9,29 (s, 2 H), 8,35-8,33 (m, 2 H), 7,80-7,78 (m, 1 H), 7,45-7,70 (m, 1 H), 7,60-7,55 (m, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,31-7,17 (m, 3 H), 7,08-7,03 (m, 2 H), 6,83-6,78 (m, 1 H), 4,68 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,23-3,04 (m, 9 H). LCMS m/e 487 (M+H) = 487.

10 Ejemplo 174: sal de hidrocloreto de (R)-N-(4-fluoro-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



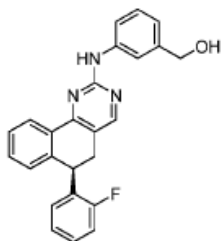
15 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, N-metilpiperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 225-229 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1 H), 8,36-8,34 (m, 2 H), 7,88-7,86 (m, 1 H), 7,70-7,69 (m, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,50-7,46 (m, 1 H), 7,30-7,17 (m, 3 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,82-6,78 (m, 1 H), 4,67 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,89-3,68 (m, 4 H), 3,45-3,35 (m, 6 H), 3,23-3,00 (m, 4 H), 2,85 (s, 3 H). LCMS m/e 512 (M+H).

20 Ejemplo 175: sal de hidrocloreto de (R)-N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



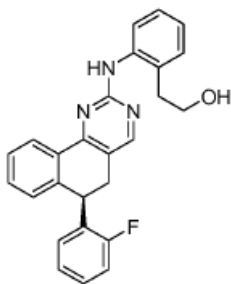
25 Éste se sintetizó utilizando metanosulfonato de (R)-2-fluoro-5-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenetilo, 1-(2-metoxietil)piperazina y trietilamina como se describe en el procedimiento general 6 para producir el producto deseado. M.p. = 199-201 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1 H), 8,35-8,33 (m, 2 H), 7,88-7,86 (m, 1 H), 7,71-7,68 (m, 1 H), 7,60 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,50-7,46 (m, 1 H), 7,30-7,18 (m, 3 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,82-6,78 (m, 1 H), 4,67 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,89-3,73 (m, 6 H), 3,69-3,54 (m, 4 H), 3,43-3,37 (m, 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,23-3,08 (m, 4 H). LCMS m/e 556 (M+H).

Ejemplo 176: (R)-(3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)metanol.



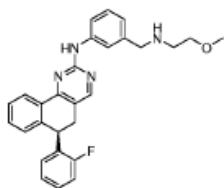
5 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 6 excepto que se hizo reaccionar (R,E)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona con 1-(3-(hidroximetil)fenil)guanidina para dar (R)-(3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)metanol M.p. = 158-159 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1 H), 8,41-8,39 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,70-7,68 (m, 1 H), 7,53-7,45 (m, 2 H), 7,29-7,21 (m, 3 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,91-6,89 (d, 1 H), 6,81-6,77 (m, 1 H), 5,19 (t, J= 6,0 Hz, 1 H), 4,67 (t, J= 6,8 Hz, 1 H), 4,52 (d, J= 5,2 Hz, 2 H), 3,22-3,02 (m, 2 H). LCMS m/e 398 (M+H).

Ejemplo 177: (R)-2-(2-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol.



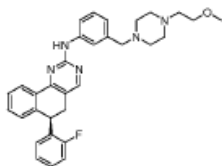
10 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 6 excepto que se hizo reaccionar (R,E)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona con 1-(2-(2-hidroxietil)fenil)guanidina para dar (R)-2-(2-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)etanol. M.p. = 162-163 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1 H), 8,23-8,21 (m, 2 H), 7,81-7,79 (d, 1 H), 7,46-7,43 (m, 2 H), 7,30-7,22 (m, 4 H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 5,21 (t, J= 4,4 Hz, 1 H), 4,65 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,70-3,66 (m, 2 H), 3,19-3,04 (m, 2 H), 2,18 (t, J = 6,0 Hz, 2 H). LCMS m/e 412 (M+H).

Ejemplo 178: hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



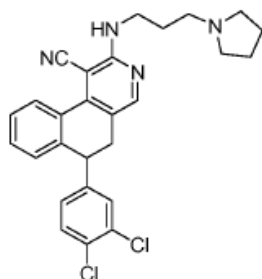
20 Éste se sintetizó utilizando el procedimiento general 6 excepto que se hizo reaccionar metanosulfonato de (R)-3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)bencilo con 2-metoxietanamina para dar hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p. = 158 - 163 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 9,80 (s, 1H), 9,25 (bs, 2H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,40 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,68 (t, J=6,8Hz, 1H), 4,14 (t, J=6,4Hz, 2H), 3,64 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,25 - 3,06 (m, 4H). LCMS m/e 455 [M+H]. Calculado para C₂₈H₂₇FO_N₄, 2,24 Ácido clorhídrico 0,23 Agua: C 62,24, H 5,54, N 10,37; Experimental C 62,24, H 5,54, N 10,29.

Ejemplo 179: hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Este se sintetizó utilizando el procedimiento general 6 excepto que se hizo reaccionar metanosulfonato de (R)-3-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)encilo con 1-(2-metoxietil)piperazina para dar hidrocloreto de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. M.p. = 173 - 178 °C. ¹H RMN (DMSO) 400 MHz δ 9,83 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,68 (t, J=6,8Hz, 1H), 4,38 (bs, 2H), 3,76 - 3,32 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 3,26 - 3,10 (m, 4H). LCMS m/e 524 [M+H]. Calculado para C₃₂H₃₄FON₅ 3,11 Ácido clorhídrico 0,30 Agua 1,40 Metanol: C 58,37, H 6,35, N 10,19; Experimental C 58,37, H 6,35, N 10,19.

Ejemplo 180: 6-(3,4-diclorofenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)-5,6-dihidrobenzo [f]isoquinolina- 1-carbonitrilo

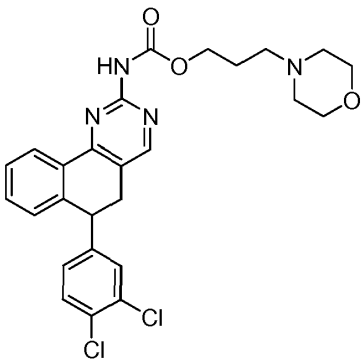
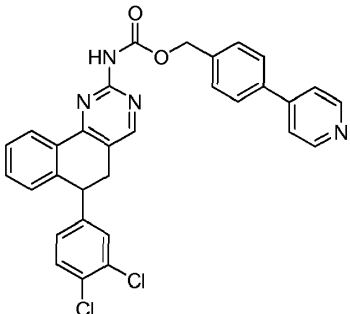
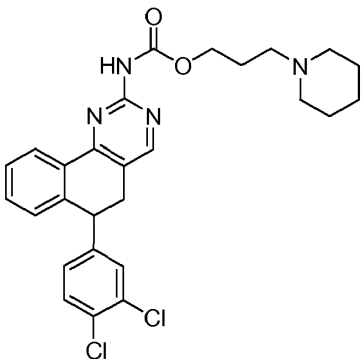
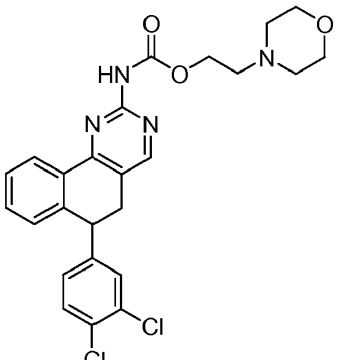


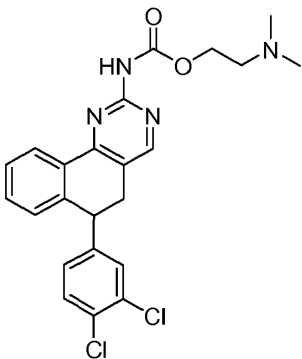
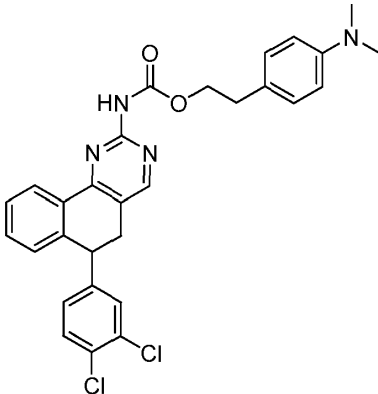
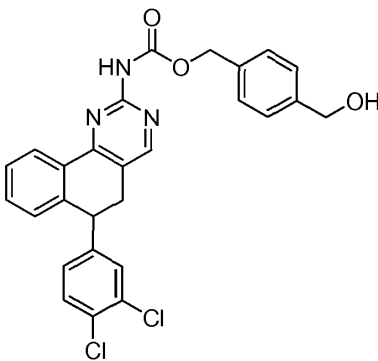
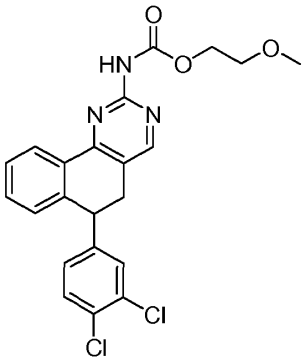
Este se sintetizó utilizando el procedimiento general 7 excepto que se utilizó 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina para producir el producto deseado. M.p. = 104-110°C. 400 MHz ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,30 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,41 (d, J= 2Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 8 y 2 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 15,2 y 6,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, J= 15,2 y 5,2 Hz, 1H), 2,68 (m, 6H), 1,76 (m, 6H). LCMS m/e 477 [M+H].

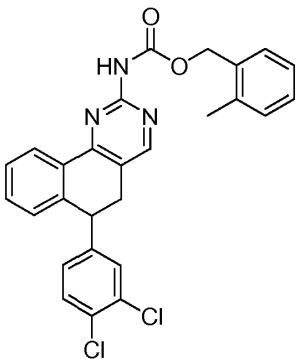
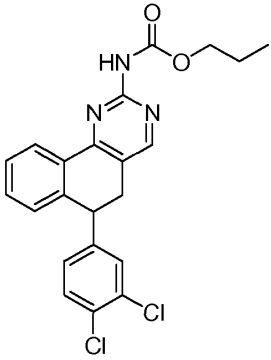
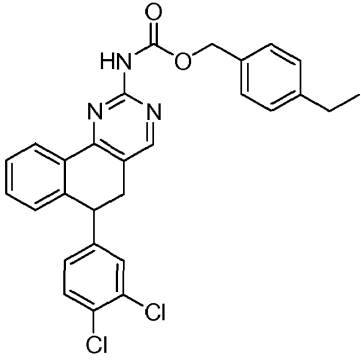
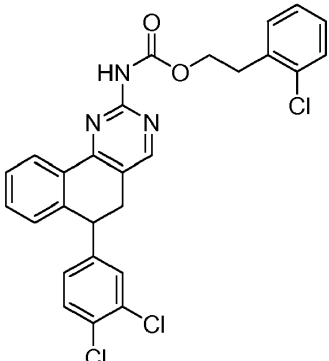
Los compuestos en la Tabla 5 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 8 como se describe en la presente memoria.

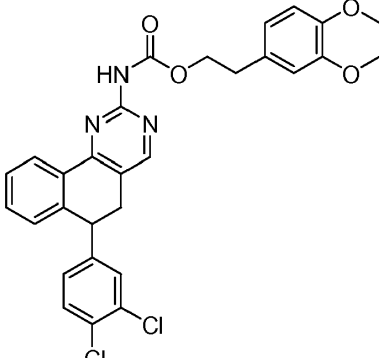
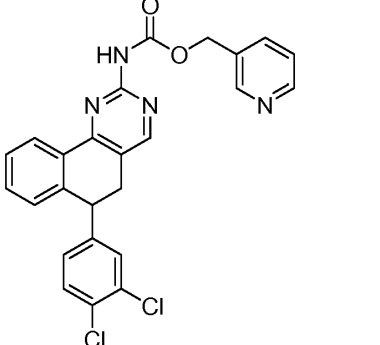
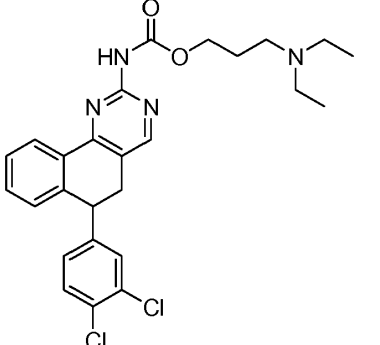
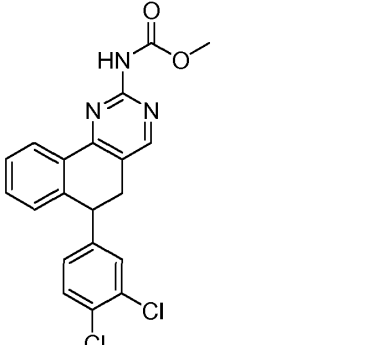
Tabla 5.

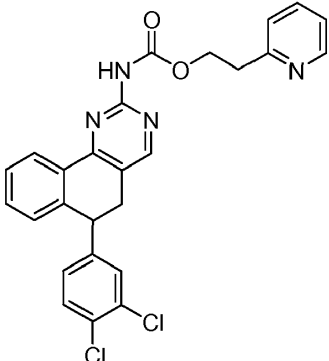
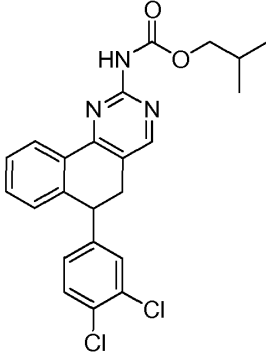
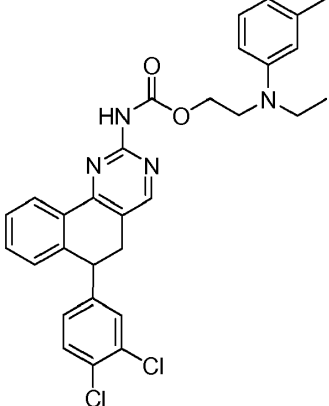
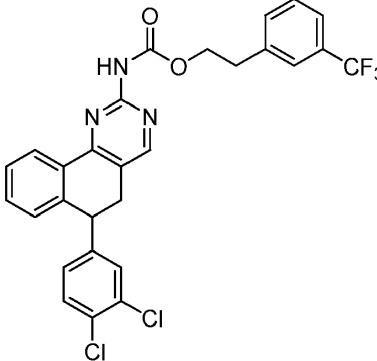
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
181		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 3-(dimetilamino)propilo	471

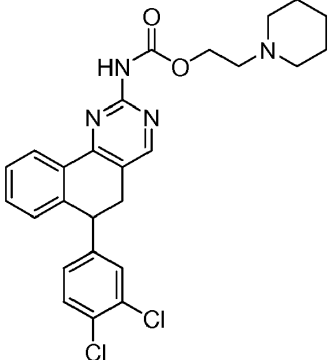
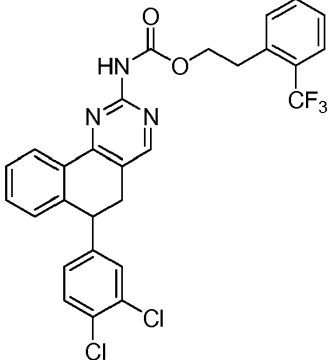
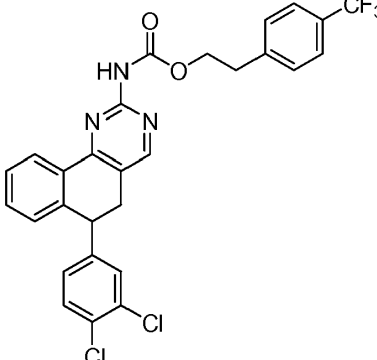
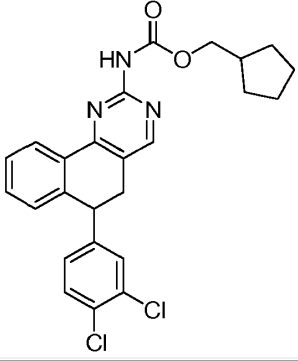
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
182		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 3-morfolinopropilo	513
183		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 4-(piridin-4-il)bencilo	553
184		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 3-(piperidin-1-il)propilo	511
185		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-morfolinoetilo	499

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
186		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo	457
187		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 4-(dimetilamino)fenetilo	533
188		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 4-(hidroximetil)bencilo	506
189		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-metoxietilo	445

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
190		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-metilbencilo	491
191		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de propilo	429
192		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 4-etilbencilo	505
193		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-clorofenetilo	525

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
194		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 3,4-dimetoxifenetilo	551
195		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de piridin-3-ilmetilo	478
196		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 3-(dietilamino)propilo	500
197		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de metilo	401

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
198		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-(piridin-2-il)etilo	492
199		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de isobutilo	443
200		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-(etil(m-tolil)amino)etilo	548
201		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 3-(trifluorometil)fenetilo	559

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
202		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-(piperidin-1-il)etilo	498
203		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 2-(trifluorometil)fenetilo	559
204		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de 4-(trifluorometil)fenetilo	559
205		6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilcarbamato de ciclopentilmetilo	469

Los compuestos en la Tabla 6 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 8 excepto que se utilizan diferentes aminas en lugar de utilizar diferentes alcoholes como se describe en el procedimiento general 8.

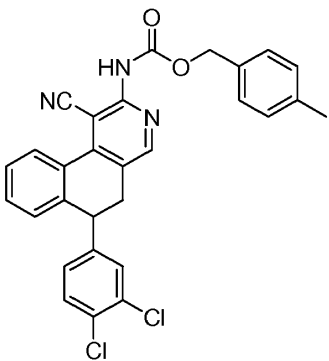
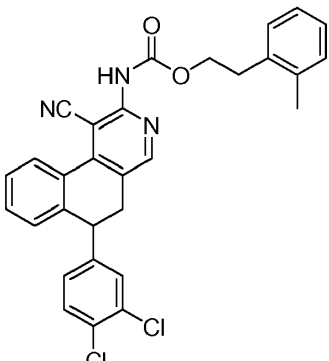
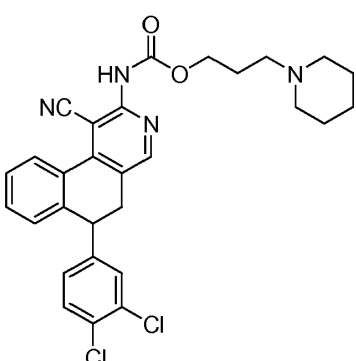
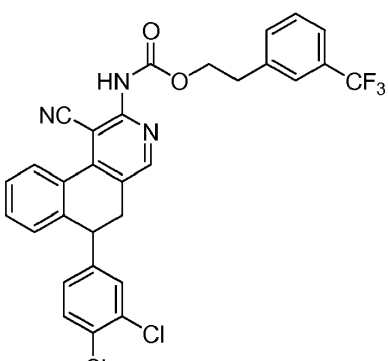
Tabla 6.

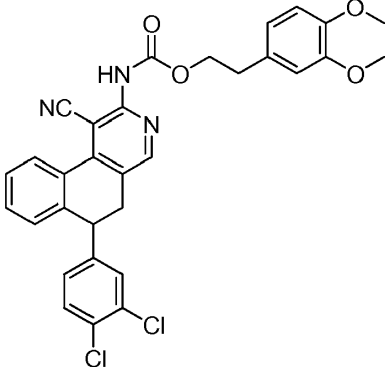
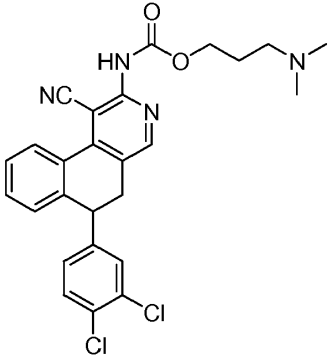
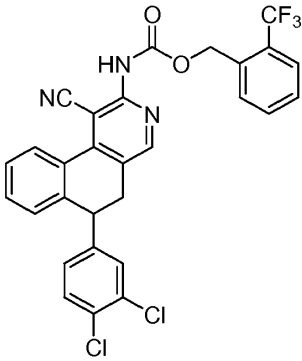
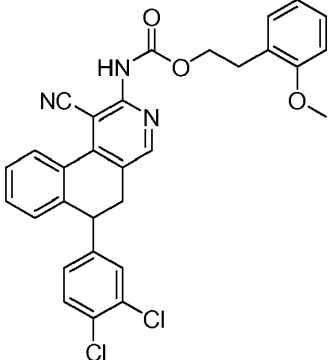
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
206		1-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-3-(piridin-3-ilmetil)urea	477
207		1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-3-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)urea	494
208		1-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	468
209		N-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperazina-1-carboxamida	582

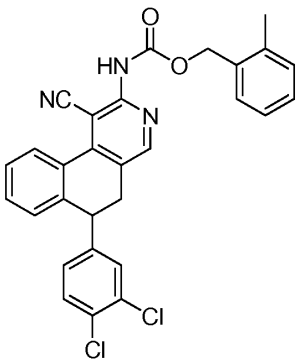
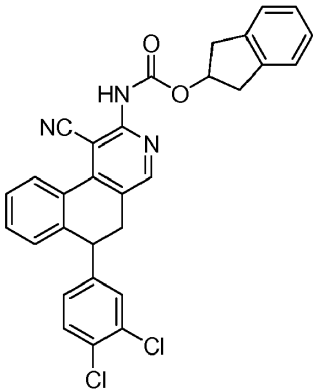
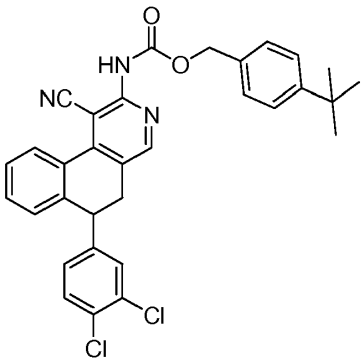
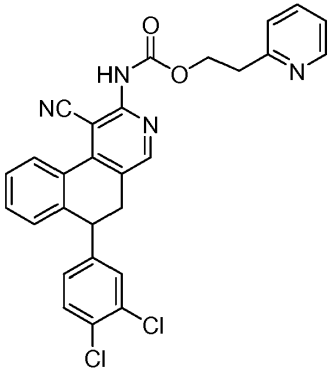
5 Los compuestos en la Tabla 7 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 8 excepto que se utilizó 2-amino-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolina-1-carbonitrilo en lugar de 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-

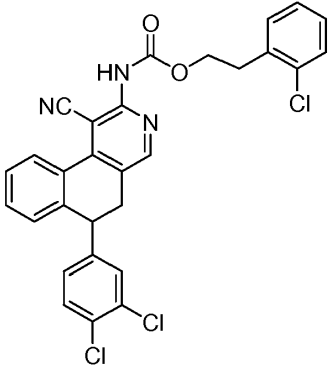
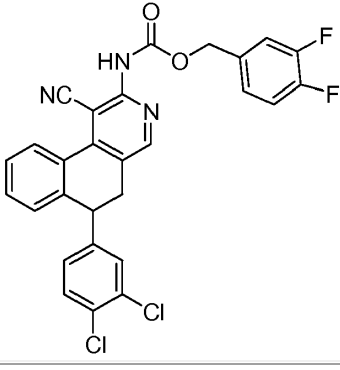
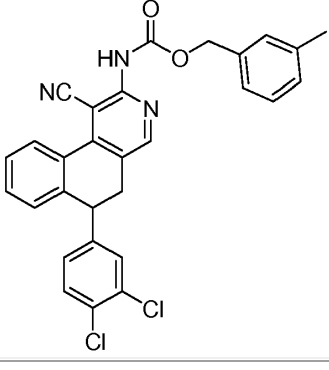
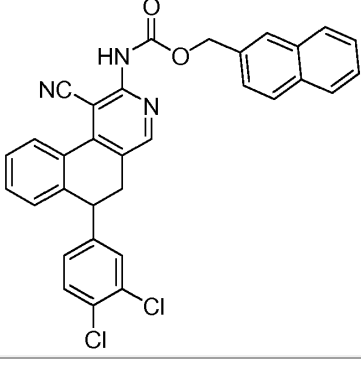
dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina como se describe en el procedimiento general 8.

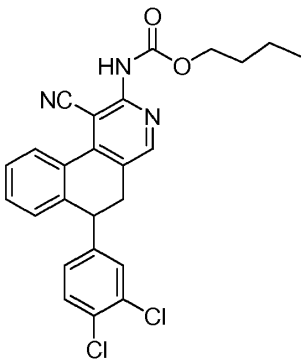
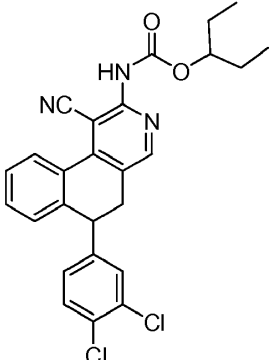
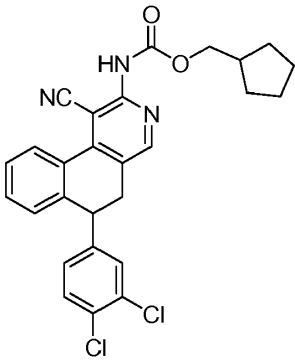
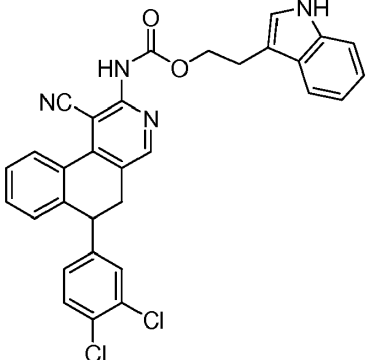
Tabla 7.

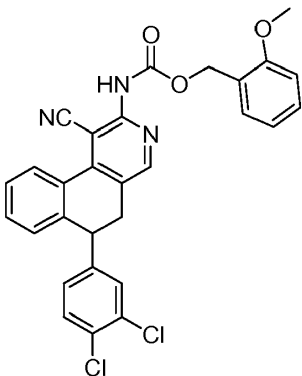
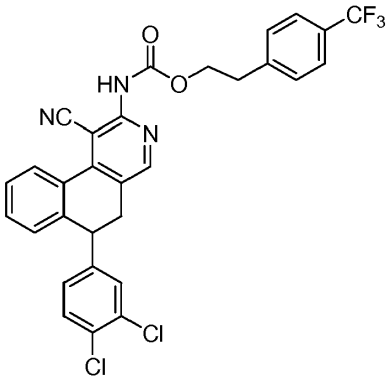
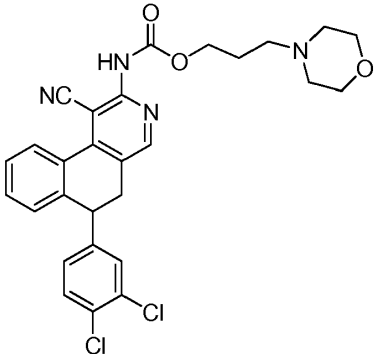
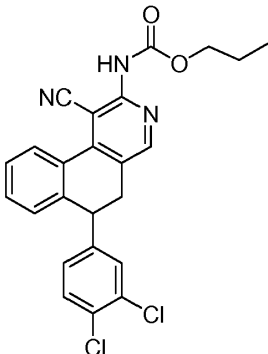
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
210		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 4-metilbencilo	515
211		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-metilfenetilo	529
212		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 3-(piperidin-1-il)propilo	536
213		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 3-(trifluorometil)fenetilo	583

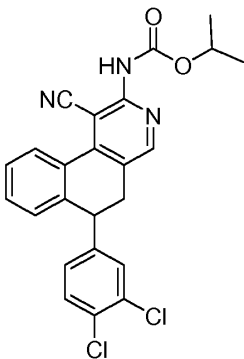
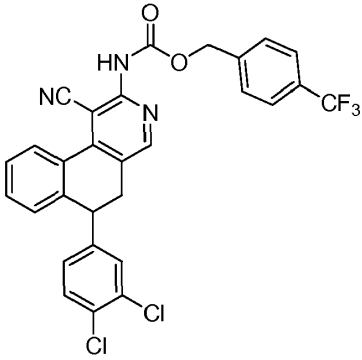
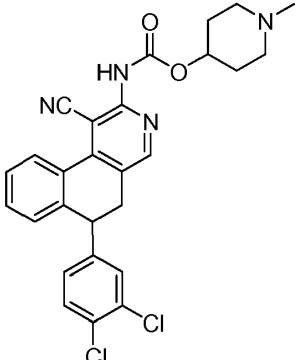
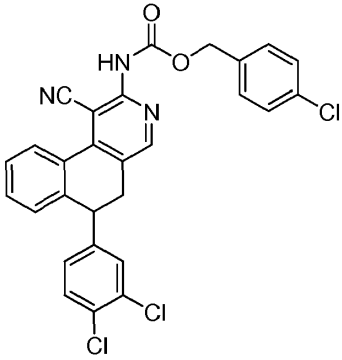
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
214		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f] isoquinolin - 2-ilcarbamato de 3,4-dimetoxifenetilo	575
215		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 3-(dimetilamino)propilo	496
216		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-(trifluorometil)bencilo	569
217		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-metoxifenetilo	545

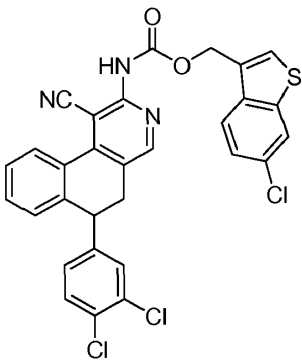
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
218		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-metilbencilo	515
219		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo	527
220		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 4-terc-butilbencilo	557
221		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-(piridin-2-il)etilo	516

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
222		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-clorofenetilo	549
223		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 3,4-difluorobencilo	537
224		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 3-metilbencilo	515
225		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de naftalen-2-ilmetilo	551

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
226		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de butilo	467
227		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de pentan-3-ilo	481
228		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de ciclopentilmetilo	493
229		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-(1H-indol-3-il)etilo	554

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
230		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 2-metoxibencilo	531
231		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 4-(trifluorometil)fenetilo	583
232		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 3-morfolinopropilo	538
233		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de propilo	453

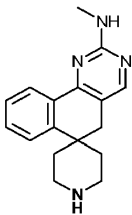
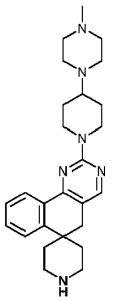
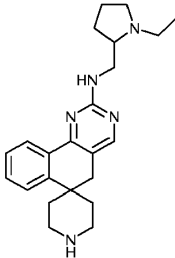
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
234		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de isopropilo	453
235		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 4-(trifluorometil)bencilo	569
236		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo	508
237		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de 4-clorobencilo	535

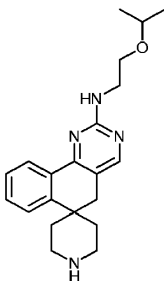
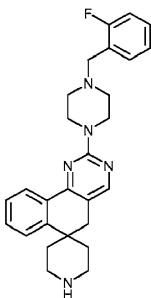
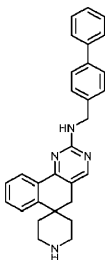
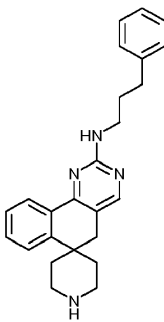
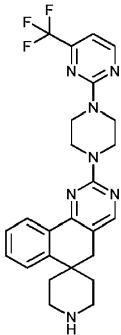
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
238		1-ciano-6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidrobenzo[f]isoquinolin-2-ilcarbamato de (6-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metilo	591

Los compuestos en la Tabla 8 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 9 como se describe en la presente memoria.

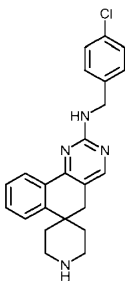
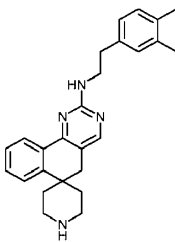
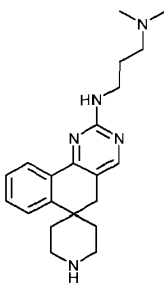
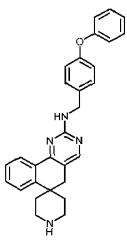
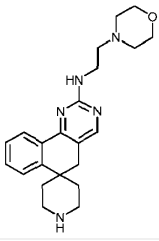
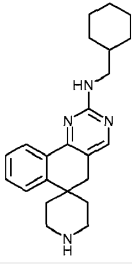
Tabla 8.

5

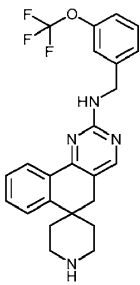
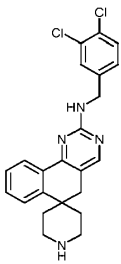
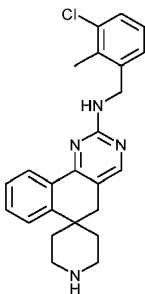
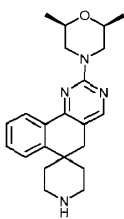
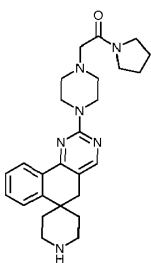
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
239		N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	281
240		2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	433,612
241		N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	378,534

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
242		N-(2-isopropoxietil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	353,481
243		2-[4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	444,567
244		N-(bifenil-4-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	433,567
245		N-(3-fenilpropil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,525
246		2-{4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	482,524

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
247		N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	362,448
248		N-[2-(2-metoxifenil)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	401,524
249		N-(3-metoxibencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	387,497
250		4-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-il)piperazina-1-carboxilato de etilo	408,517
251		N-(2,4-diclorobencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	426,361

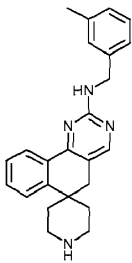
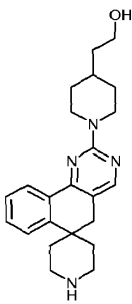
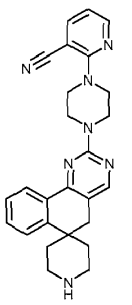
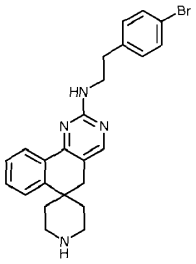
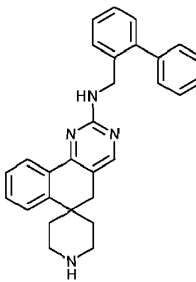
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
252		N-(4-clorobencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	391,916
253		N-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	399,551
254		N,N-dimetil-N'-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilpropano-1,3-diamina	352,496
255		N-(4-fenoxibencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	449,567
256		N-(2-morfolin-4-iletil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	380,506
257		N-(ciclohexilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	363,519

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
258		N-(2-pirrolidin-1-iletil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	364,507
259		N-(3-cloro-4-fluorobencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	409,907
260		N-(2-fenoxietil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	387,497
261		N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	375,49
262		N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	415,507

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
263		N-[3-(trifluorometoxi)bensil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	441,469
264		N-(3,4-diclorobensil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	426,361
265		N-(3-cloro-2-metilbensil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	405,943
266		2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	365,492
267		2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	447,596

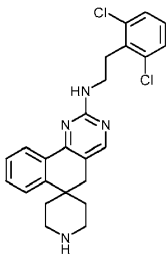
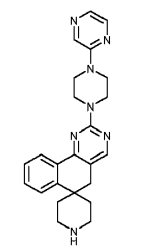
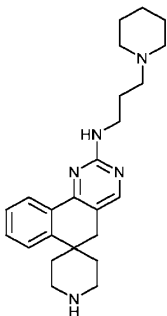
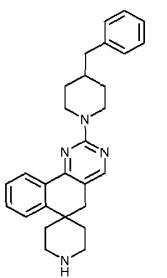
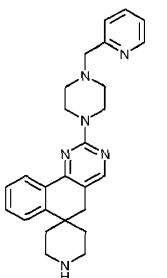
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
268		N-(1-metilpiperidin-4-il)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	364,507
269		N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	365,492
270		N-(2-piridin-3-iletíl)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	372,486
271		N-[3-(dimetilamino)propil]-N',N'-dimetil-N-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilpropano-1,3-diamina	437,644
272		trans-4-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilamino)ciclohexanol	365,492
273		2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	463,638

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
274		N-(4-metilciclohexil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	363,519
275		2-[4-(3,5-dicloropiridin-4-il)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	482,428
276		N-[2-(2-clorofenil)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	405,943
277		N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	372,486
278		N,N,2,2-tetrametil-N'-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilpropano-1,3-diamina	380,55

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
279		N-(3-metilbencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	371,498
280		2-[1-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-il)piperidin-4-il]etanol	379,518
281		2-[4-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-il)piperazin-1-il]nicotinonitrilo	438,547
282		N-[2-(4-bromofenil)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	450,394
283		N-(bifenil-2-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	433,567

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
284		2-[4-(2-clorobencil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	461,022
285		N-(4-isopropilbencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	399,551
286		N-(2,3-dimetilbencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,525
287		N-[3-(trifluorometil)bencil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	425,469
288		N-(cicloheptilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	377,546

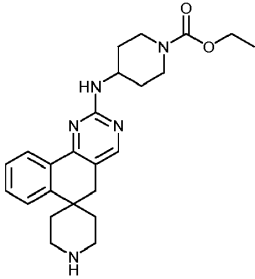
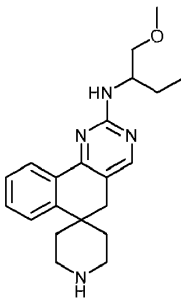
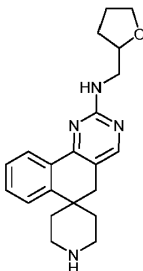
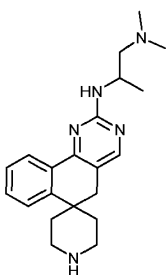
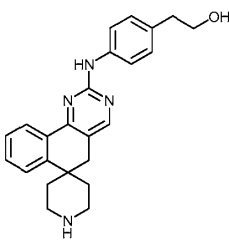
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
289		N-(1-naftilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	407,53
290		N-bencil-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	371,498
291		N-(3-azepan-1-ilpropil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	406,587
292		2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	403,464
293		N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	440,603

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
294		N-[2-(2,6-diclorofenil)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	440,388
295		2-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	414,526
296		N-(3-piperidin-1-ilpropil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	392,56
297		2-(4-bencilpiperidin-1-il)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	425,588
298		2-[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	427,565

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
299		N-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	448,003
300		N-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	411,522
301		2-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	440,603
302		2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	433,612
303		2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	430,54

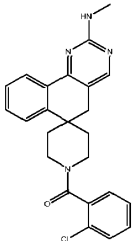
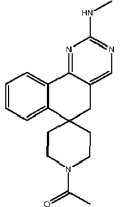
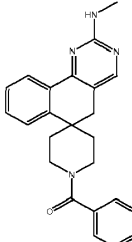
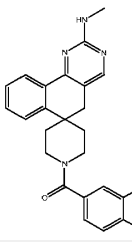
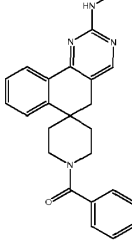
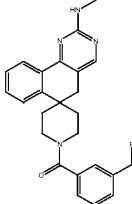
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
304		N-(2-propoxietil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	353,481
305		N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	415,507
306		N-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	469,644
307		N,N-dietil-N'-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilpropano-1,3-diamina	380,55
308		2,2-dimetil-N-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilpropano-1,3-diamina	352,496

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
309		2-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]	456,602
310		N-(4-terc-butilciclohexil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	405,599
311		N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	361,463
312		2-metil-4-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilamino)butan-1-ol	353,481
313		N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	426,576

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
314		4-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de etilo	422,543
315		N-[1-(metoximetil)propil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	353,481
316		N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	351,465
317		N~1~,N~1~dimetil-N~2~-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilpropano-1,2-diamina	352,496
318		2-[4-(5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-ilamino)fenil]etanol	387,497

Los compuestos en la Tabla 9 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 10 como se describe en la presente memoria.

Tabla 9.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
319		1'-[(2-clorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	419,9265
320		1'-acetil-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	323,4121
321		N-metil-1'-(fenilcarbonil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,4815
322		1'-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	437,917
323		N-metil-1'-[(3-metilfenil)carbonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	399,508
324		N-metil-1'-[[3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	453,4794

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
325		N-metil-1'-[4-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	453,4794
326		1'-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	454,3716
327		4-[[2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]carbonil]benzonitrilo	410,4909
328		1'-[(3-fluorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	403,4719
329		1'-[(4-fluorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	403,4719
330		N-metil-1'-[(4-metilfenil)carbonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	399,508

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
331		1'-[(4-clorofenil)carbonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	419,9265
332		1'-[(3-metoxifenil)carbonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	415,5074
333		1'-[(3,4-dimetoxifenil)carbonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	445,5334
334		N-metil-1'-[(2-metilfenil)carbonyl]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	399,508
335		3-{[2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]carbonyl}benzonitrilo	410,4909
336		N-(4-{[2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]carbonyl}fenil)acetamida	442,5328

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
337		N-metil-1'-(fenilacetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	399,508
338		N-metil-1'-[(4-fenoxifenil)carbonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	477,5768
339		1'-[(3-clorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	419,9265
340		N-metil-1'-(naftalen-2-ilcarbonil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	435,5401
341		1'-[(4-metoxifenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	415,5074
342		1'-[(2-fluorofenil)carbonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	403,4719

Los compuestos en la Tabla 10 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 11 como se describe en la

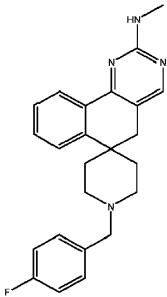
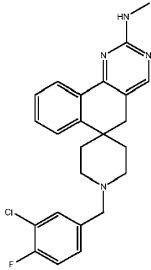
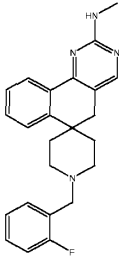
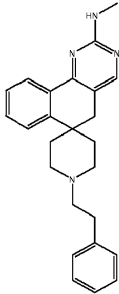
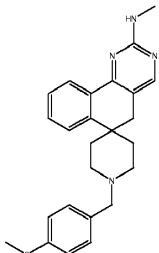
presente memoria.

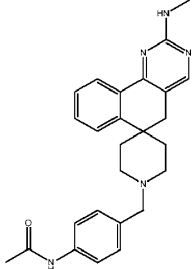
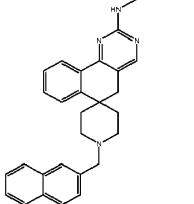
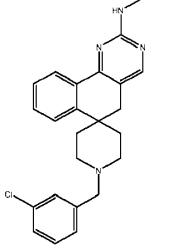
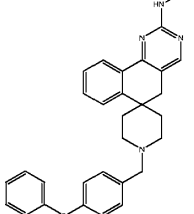
Tabla 10.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
343		N-metil-1'-(2-metilbencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,52452
344		N-metil-1'-[3-(trifluorometil)bencil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	439,4959
345		1'-(3,4-diclorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	440,38806
346		1'-(2-clorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	405,943
347		N-metil-1'-[4-(trifluorometil)bencil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	439,4959

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
348		1'-(3,4-dimetoxibencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	431,5499
349		1'-etil-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	309,42856
350		N-metil-1'-(4-metilbencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,52452
351		1'-(3-fluorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	389,4884
352		1'-(3-metoxibencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	401,52392

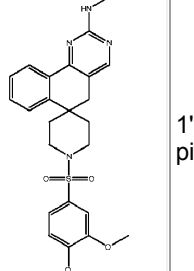
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
353		1'-bencil-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	371,49794
354		3-([2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]metil)benzonitrilo	396,5074
355		4-([2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]metil)benzonitrilo	396,5074
356		1'-(4-clorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	405,943
357		N-metil-1'-(3-metilbencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,52452

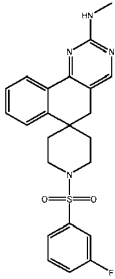
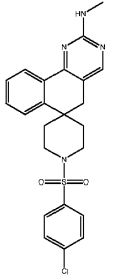
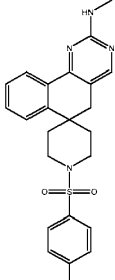
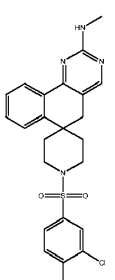
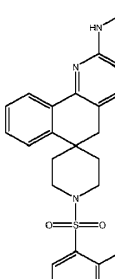
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
358		1'-(4-fluorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	389,4884
359		1'-(3-cloro-4-fluorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	423,93346
360		1'-(2-fluorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	389,4884
361		N-metil-1'-(2-feniletil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	385,52452
362		1'-(4-metoxibencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	401,52392

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
363		N-(4-([2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]metil}fenil)acetamida	428,54926
364		N-metil-1'-(naftalen-2-ilmetil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	421,55662
365		1'-(3-clorobencil)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	405,943
366		N-metil-1'-(4-fenoxibencil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	463,5933

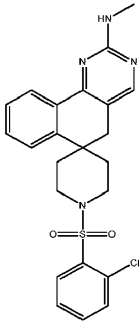
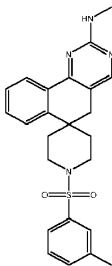
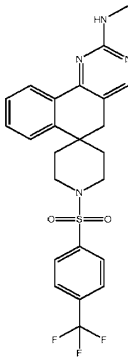
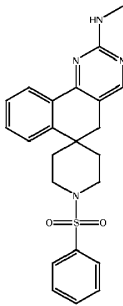
Los compuestos en la Tabla 11 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 12 como se describe en la presente memoria.

Tabla 11.

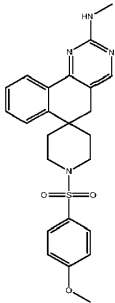
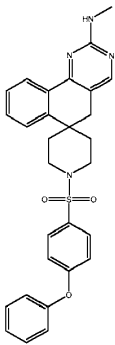
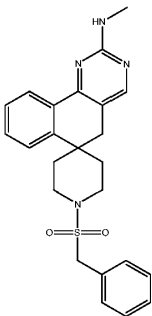
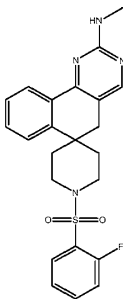
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
367		1'-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	481,5871

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
368		1'-[(3-fluorofenil)sulfonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	439,5256
369		1'-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	455,9802
370		1'-[(4-fluorofenil)sulfonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	439,5256
371		1'-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	490,4253
372		N-metil-1'-[(2-metilfenil)sulfonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	435,5617

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
373		N-metil-1'--[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	489,5331
374		N-metil-1'--[(4-metilfenil)sulfonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	435,5617
375		3-{[2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]sulfonil}benzonitrilo	446,5446
376		4-{[2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]sulfonil}benzonitrilo	446,5446
377		1'--[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	473,9707

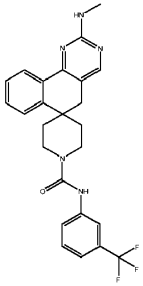
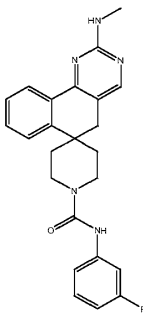
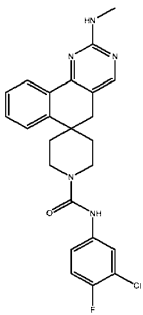
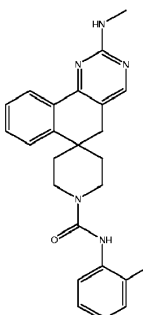
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
378		1'-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	455,9802
379		N-metil-1'-[(3-metilfenil)sulfonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	435,5617
380		N-metil-1'-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	489,5331
381		N-metil-1'-(fenilsulfonil)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	421,5352

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
382		1'-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	451,5611
383		N-metil-1'-(naftalen-2-ilsulfonyl)-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	471,5938
384		N-(4-{[2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-1'-il]sulfonyl}fenil)acetamida	478,5865
385		1'-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	455,9802

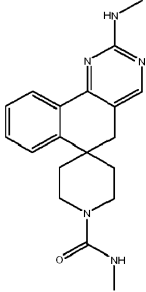
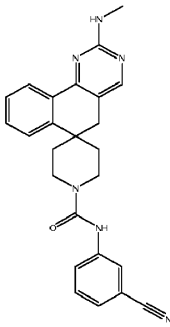
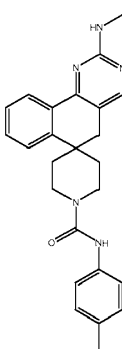
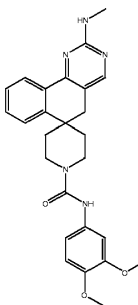
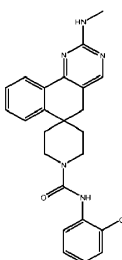
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
386		1'-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	451,5611
387		N-metil-1'-[(4-fenoxifenil)sulfonyl]-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	513,6305
388		1'-(bencilsulfonyl)-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	435,5617
389		1'-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-N-metil-5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidin]-2-amina	439,5256

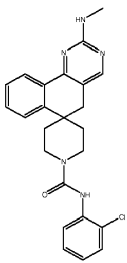
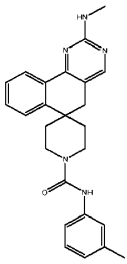
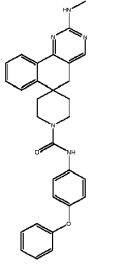
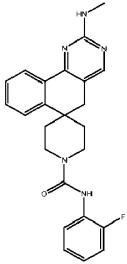
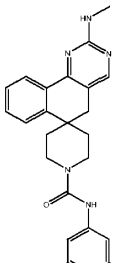
Los compuestos en la tabla 12 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 13 como se describe en la presente memoria.

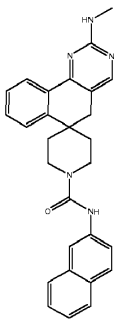
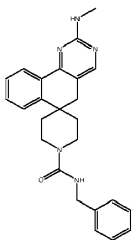
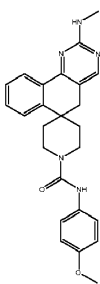
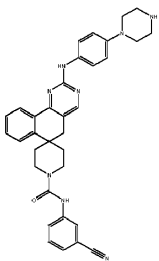
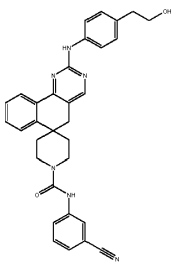
Tabla 12.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
390		2-(metilamino)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	468,4941
391		N-(3-fluorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	418,4866
392		N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	452,9316
393		2-(metilamino)-N-(2-metilfenil)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	414,5227

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
394		N-(4-clorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	434,9412
395		2-(metilamino)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	468,4941
396		2-(metilamino)-N-fenil-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	400,4961
397		N-(4-cianofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	425,5056
398		N-(3-metoxifenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	430,5221

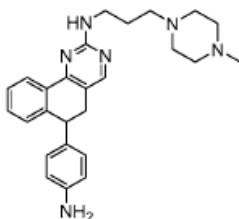
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
399		N-metil-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	338,4267
400		N-(3-cianofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	425,5056
401		2-(metilamino)-N-(4-metilfenil)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	414,5227
402		N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	460,5481
403		N-(4-fluorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	418,4866

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
404		N-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	434,9412
405		2-(metilamino)-N-(3-metilfenil)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	414,5227
406		2-(metilamino)-N-(4-fenoxifenil)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	492,5915
407		N-(2-fluorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	418,4866
408		N-(3-clorofenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	434,9412

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
409		2-(metilamino)-N-naftalen-2-il-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	450,5548
410		N-bencil-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	414,5227
411		N-(4-metoxifenil)-2-(metilamino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	430,5221
412		N-(3-cianofenil)-2-[(4-piperazin-1-ilfenil)amino]-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	571,6947
413		N-(3-cianofenil)-2-[[4-(2-hidroxietil)fenil]amino]-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	531,6275

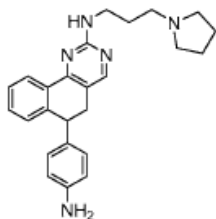
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
414		N-(3-cianofenil)-2-([4-(hidroximetil)fenil]amino)-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	517,6009
415		N-(3-cianofenil)-2-[(2-metilbencil)amino]-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	515,6281
416		N-(3-cianofenil)-2-[(2,6-diclorobencil)amino]-1'H,5H-espiro[benzo[h]quinazolina-6,4'-piperidina]-1'-carboxamida	570,4916

Ejemplo 417: Síntesis de 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.



- 5 Éste se sintetizó como se describe en el procedimiento general 14 excepto que se utilizó 1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)guanidina en la etapa 2 para dar 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina como una espuma marrón (1,40g, 3,27mmol, 58% de rendimiento). M.p.=75-77 °C. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (br s, 1H), 7,04 (q, *J* = 8,0Hz, 4H), 4,32 (t, *J* = 6,4Hz, 1H), 3,02-3,40 (m, 14H), 2,80 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 1,91 (s, 2H). LCMS *m/e* 564 (M+H).

10

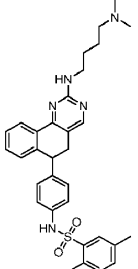
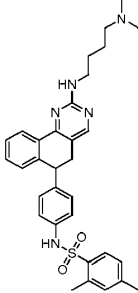
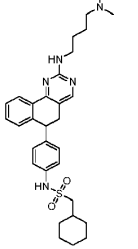
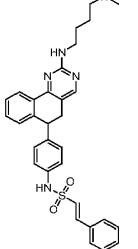
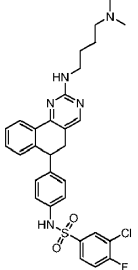
Ejemplo 418: Síntesis de 6-(4-aminofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.

5 Éste se sintetizó como se describe en el procedimiento general 14 excepto que se utilizó 1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)guanidina en la etapa 2 para dar 6-(4-aminofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J*= 5,6Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,59 (dd, *J*= 8,0, 37,6Hz), 4,90 (s, 2H), 4,09 (t, *J*= 6,4Hz, 1H), 3,36 (br s, 3H), 2,90-3,02 (m, 4H), 2,41-2,49 (m, 6H), 1,67-1,77 (m, 5H). LCMS *m/e* 400 (M+H).

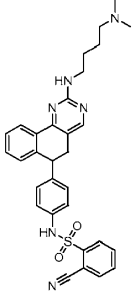
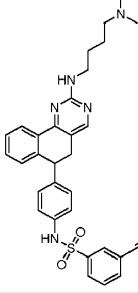
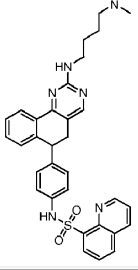
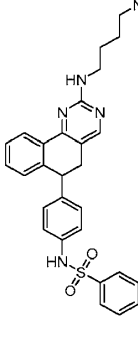
Los compuestos en la Tabla 13 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 15 como se describe en la presente memoria excepto que se utilizaron los correspondientes cloruros de sulfonilo.

10 **Tabla 13.**

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
419		N-[4-(2-{{4-(dimetilamino)butil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3,4-difluorobencenosulfonamida	564
420		N-[4-(2-{{4-(dimetilamino)butil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-4-metilbencenosulfonamida	542
421		N-[4-(2-{{4-(dimetilamino)butil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bifenil-4-sulfonamida	604

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
422		N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2,5-dimetilbencenosulfonamida	556
423		N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2,4-dimetilbencenosulfonamida	556
424		1-ciclohexil-N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]metanosulfonamida	548
425		(E)-N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2-feniletenosulfonamida	554
426		3-cloro-N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-4-fluorobencenosulfonamida	581

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
427		5-bromo-N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]tiofeno-2-sulfonamida	613
428		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]tiofeno-3-sulfonamida	534
429		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-1-fenilmetanosulfonamida	542
430		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida	596
431		2-cloro-N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-6-metilbencenosulfonamida	577

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
432		2-ciano-N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	553
433		3-ciano-N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	553
434		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]quinolina-8-sulfonamida	579
435		4-terc-butil-N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	584

Los compuestos en la Tabla 14 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 15 como se describe en la presente memoria excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con los correspondientes cloruros de sulfonilo en lugar de N1-(6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N4-etil-N4-metilbutano-1,4-diamina.

Tabla 14.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
436		Ácido 4-[[4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil]amino]sulfonil}benzoico	584
437		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)propano-1-sulfonamida	506
438		2-cloro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida	643
439		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)butano-1-sulfonamida	520
440		2-metil-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)bencenosulfonamida	554
441		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)naftaleno-1-sulfonamida	590

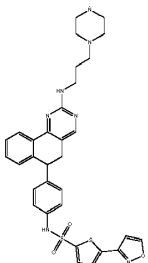
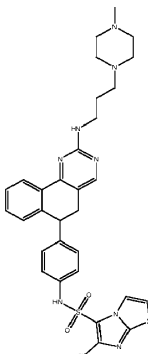
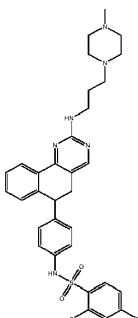
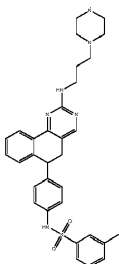
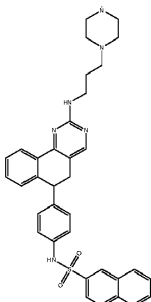
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
442		4-fluoro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)bencenosulfonamida	558
443		4-ciano-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)bencenosulfonamida	565
444		2-cloro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida	643
445		4-bromo-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)bencenosulfonamida	619
446		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)bencenosulfonamida	540
447		2,2,2-trifluoro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)etanosulfonamida	546

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
448		N-(4-(((4-(2-((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)amino)sulfonyl)fenil)acetamida	597
449		N-(4-(2-((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)metanosulfonamida	478
450		3,5-dicloro-N-(4-(2-((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)bencenosulfonamida	609
451		5-(dimetilamino)-N-(4-(2-((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil)naftaleno-1-sulfonamida	633

Los compuestos en la Tabla 15 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 15 como se describe en la presente memoria excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con los correspondientes cloruros de sulfonilo en lugar de N1-(6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N4-etil-N4-metilbutano-1,4-diamina.

Tabla 15.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
452		2-fluoro-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	587
453		N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2-(metilsulfonyl)bencenosulfonamida	647
454		2-fluoro-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida	655
455		3,4-dimetil-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	597

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
456		5-isoxazol-3-il-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]tiofeno-2-sulfonamida	642
457		6-cloro-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]imidazol[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida	650
458		2,4-difluoro-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	605
459		3-metil-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	583
460		N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]naftaleno-2-sulfonamida	619

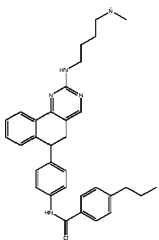
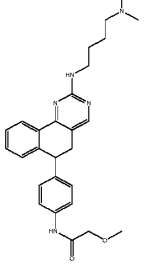
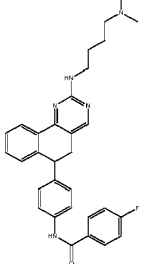
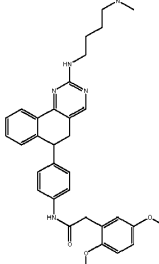
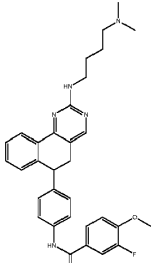
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
461		1-(3,4-diclorofenil)-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]metanosulfonamida	652
462		N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]tiofeno-2-sulfonamida	575
463		4-metil-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]naftaleno-1-sulfonamida	633
464		3-cloro-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	604
465		3,5-dimetil-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]bencenosulfonamida	597

Los compuestos en la Tabla 16 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 16 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con los correspondientes cloruro de ácido en condiciones similares.

Tabla 16.

5

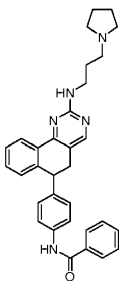
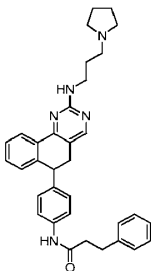
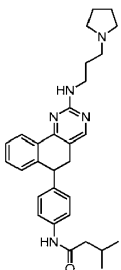
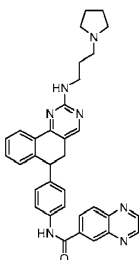
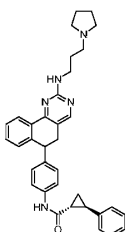
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
466		2-bromo-N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	571
467		N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2,3-difluorobenzamida	528
468		N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]butanamida	458
469		N-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-metilbenzamida	506

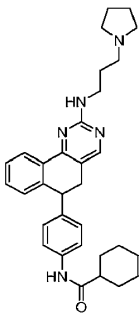
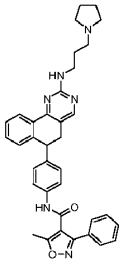
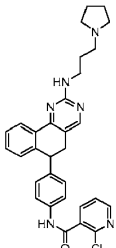
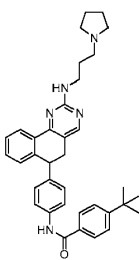
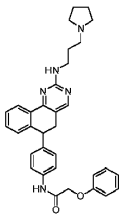
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
470		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-4-propilbenzamida	534
471		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2-metoxiacetamida	460
472		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-4-fluorobenzamida	510
473		2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]acetamida	566
474		N-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida	540

Los compuestos en la Tabla 17 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 16 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con los correspondientes cloruros de ácido en condiciones similares.

Tabla 17.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
475		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)tiofeno-2-carboxamida	510
476		2-cloro-6-fluoro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)benzamida	557
477		4-etoxi-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)benzamida	548
478		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)pirazina-2-carboxamida	506
479		2-fluoro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	590

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
480		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)benzamida	504
481		3-fenil-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)propanamida	532
482		3-metil-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)butanamida	484
483		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)quinoxalina-6-carboxamida	556
484		(1R,2R)-2-fenil-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)ciclopropanocarboxamida	544

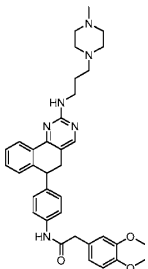
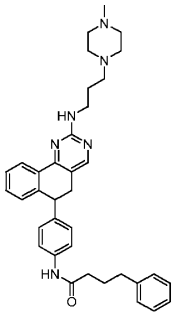
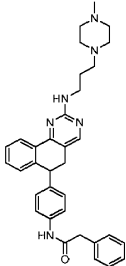
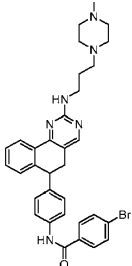
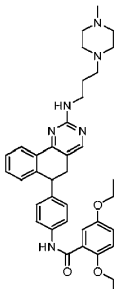
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
485		N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)ciclohexanocarboxamida	510
486		5-metil-3-fenil-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)isoxazol-4-carboxamida	585
487		2-cloro-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)nicotinamida	540
488		4-terc-butil-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)benzamida	560
489		2-fenoxi-N-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)acetamida	534

Los compuestos en la Tabla 18 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 16 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con los correspondientes cloruros de ácido en condiciones similares.

Tabla 18.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
490		4-metil-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	547
491		4-[[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]carbamoil]benzoato de metilo	591
492		3-ciclopentil-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]propanamida	553
493		4-metoxi-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	563
494		2-metil-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]pentanamida	527

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
495		2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]acetamida	565
496		2-metoxi-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	563
497		4-(5-{[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]carbamoil}-2-furil)benzoato de etilo	671
498		N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2-(1-naftil)acetamida	597
499		2-(4-metoxifenil)-N-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]acetamida	577

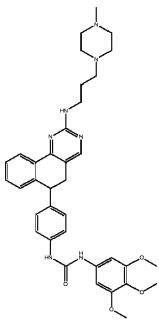
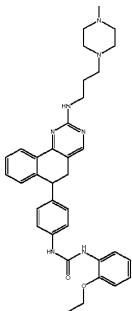
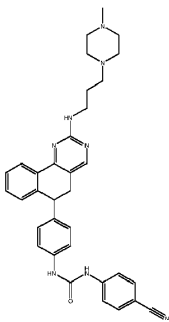
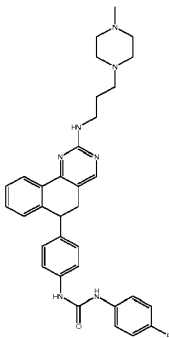
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
500		2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]acetamida	607
501		N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-4-fenilbutanamida	575
502		N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-2-fenilacetamida	547
503		4-bromo-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	612
504		2,5-diethoxi-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]benzamida	621

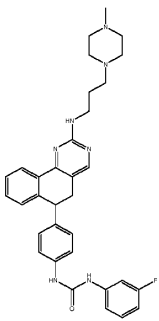
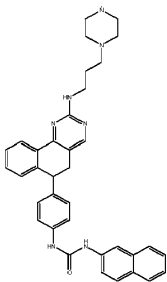
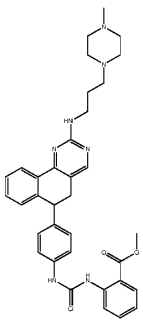
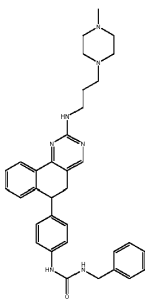
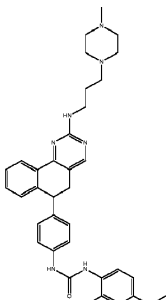
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
505		4-metil-N-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]tiofeno-2-carboxamida	553

Los compuestos en la Tabla 19 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 17 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con diferentes isocianatos para proporcionar los correspondientes productos de urea.

5 **Tabla 19.**

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
506		1-(4-bromo-3-metilfenil)-3-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	641
507		1-(2-bromofenil)-3-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	627
508		1-(3-metoxifenil)-3-[4-(2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	578

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
509		1-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)urea	638
510		1-(2-etoxifenil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	592
511		1-(4-cianofenil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	573
512		1-(4-bromofenil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	627

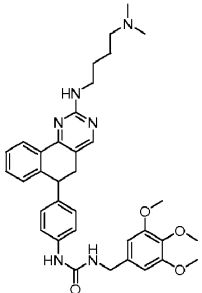
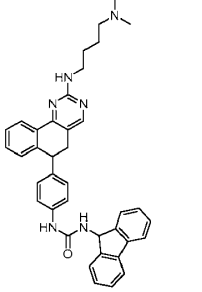
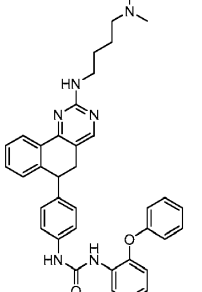
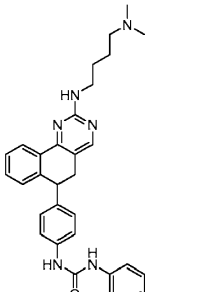
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
513		1-(3-fluorofenil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	566
514		1-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(2-naftil)urea	598
515		2-([4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]carbamoil]amino)benzoato de metilo	606
516		1-bencil-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	562
517		1-(2,4-dimetoxifenil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	608

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
518		1-(3-fluorobencil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	580
519		1-(4-metoxibifenil-3-il)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	654
520		1-(3-bromofenil)-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	627
521		1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[4-(2-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	611

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
522		1-(2-etoxibencil)-3-[4-(2-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	606
523		1-(2-etil-6-isopropilfenil)-3-[4-(2-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	618
524		1-(2-fluorofenil)-3-[4-(2-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	566
525		1-(3,4-dimetilfenil)-3-[4-(2-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	576

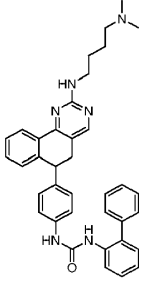
Los compuestos en la Tabla 20 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 17 excepto que N1-(6-(4-aminofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-il)-N4,N4-dimetilbutano-1,4-diamina se trató con diferentes isocianatos para proporcionar los correspondientes productos de urea.

Tabla 20.

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
526		1-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(3,4,5-trimetoxibencil)urea	611
527		1-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(9H-fluoren-9-il)urea	595
528		1-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(2-fenoxifenil)urea	599
529		1-[4-(2-([4-(dimetilamino)butil]amino)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(1-naftil)urea	557

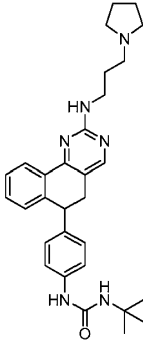
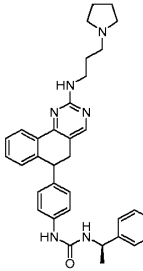
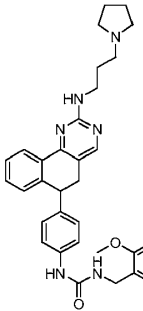
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
530		1-ciclohexil-3-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	513
531		1-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(4-fluorofenil)urea	525
532		1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	595
533		1-[1-(4-bromofenil)etil]-3-[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	614
534		{[4-(2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]carbamoil}carbamato de etilo	503

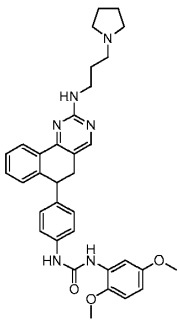
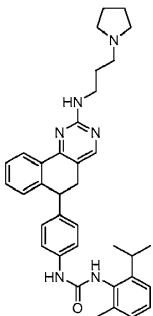
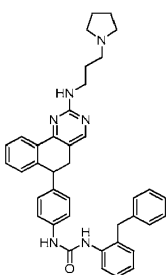
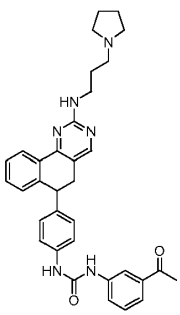
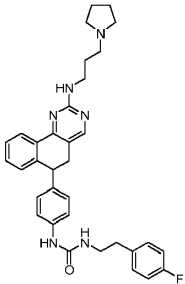
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
535		1-cicloheptil-3-[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	527
536		1-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-3-[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	595
537		1-[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]-3-(4-metoxifenil)urea	537
538		4-({[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]carbamoil}amino)benzoato de etilo	579
539		1-ciclopentil-3-[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	499

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
540		1-bifenil-2-il-3-[4-(2-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)fenil]urea	583

Los compuestos en la Tabla 21 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 17 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con diferentes isocianatos para proporcionar los correspondientes productos de urea.

5 **Tabla 21.**

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
541		1-terc-butil-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	499
542		1-[(1R)-1-feniletil]-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	547
543		1-(2-metoxibencil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	563

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
544		1-(2,5-dimetoxifenil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	579
545		1-(2-isopropil-6-metilfenil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	575
546		1-(2-bencilfenil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	609
547		1-(3-acetilfenil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	561
548		1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	565

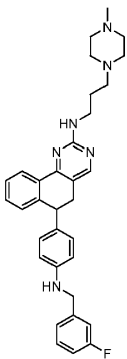
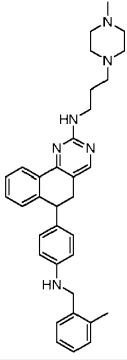
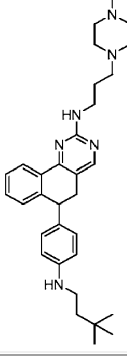
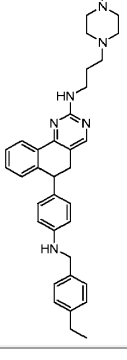
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
549		1-(2-furilmetil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	523
550		1-fenil-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	519
551		1-(4-metilfenil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	533
552		1-[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	607
553		1-(2-metilfenil)-3-(4-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}fenil)urea	533

Los compuestos en la Tabla 22 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 18 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con diferentes aldehídos para dar

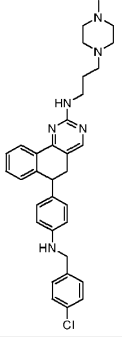
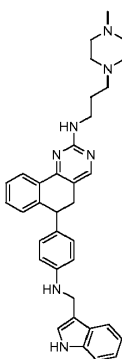
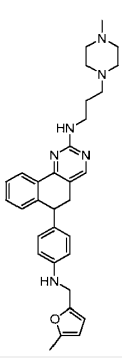
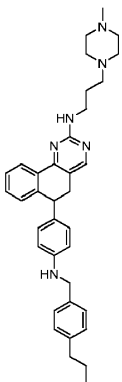
los correspondientes productos.

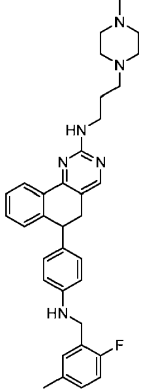
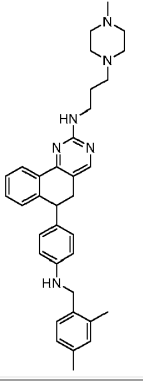
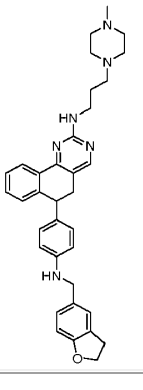
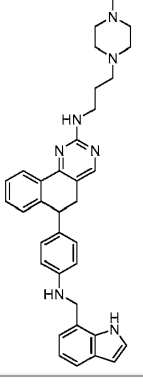
Tabla 22.

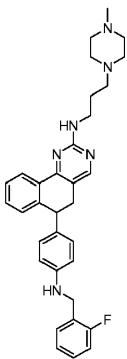
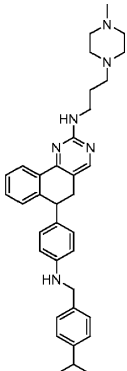
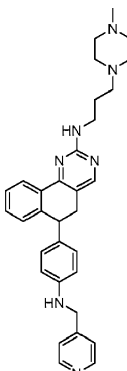
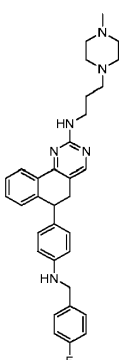
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
554		6-{4-[(2-etilbutil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	513
555		6-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino}fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	524
556		6-{4-[(2-clorobencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	554
557		N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-{4-[(3-tienilmetil)amino]fenil}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	525

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
558		6-{4-[(3-fluorobencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	537
559		6-{4-[(2-metilbencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	533
560		6-{4-[(3,3-dimetilbutil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	513
561		6-{4-[(4-etilbencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	547

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
562		6-(4-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]amino)fenil)-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	550
563		6-{4-[(4-metoxibencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	549
564		6-{4-[(3-metilbencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	533
565		6-{4-[(2,6-difluorobencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	555

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
566		6-{4-[(4-clorobencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	554
567		6-{4-[(1H-indol-3-ilmetil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	558
568		6-{4-[(5-metil-2-furil)metil]amino}fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	523
569		N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-{4-[(4-propilbencil)amino]fenil}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	561

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
570		6-{4-[(2-fluoro-5-metilbencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	551
571		6-{4-[(2,4-dimetilbencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	547
572		6-{4-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	561
573		6-{4-[(1H-indol-7-ilmetil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	558

Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
574		6-{4-[(2-fluorobencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	537
575		6-{4-[(4-isopropilbencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	561
576		N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-{4-[(piridin-4-ilmetil)amino]fenil}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	520
577		6-{4-[(4-fluorobencil)amino]fenil}-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	537

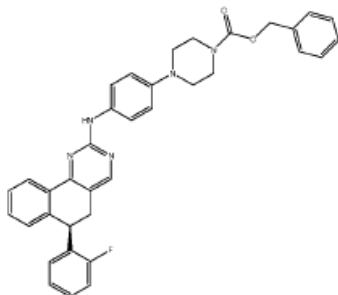
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
578		N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-6-{4-[(2-feniletíl)amino]fenil}-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	533

Los compuestos en la Tabla 23 se sintetizaron utilizando el procedimiento general 18 excepto que 6-(4-aminofenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina se trató con tolaldehído para dar 6-{4-[(4-metilbencil)amino]fenil}-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina.

5 **Tabla 23.**

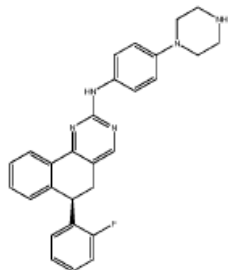
Ejemplo No.	Estructura	Nombre IUPAC	LC/MS [M+1]
579		6-{4-[(4-metilbencil)amino]fenil}-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina	504

Ejemplo 580: 4-(4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)piperazina-1-carboxilato de (R)-bencilo



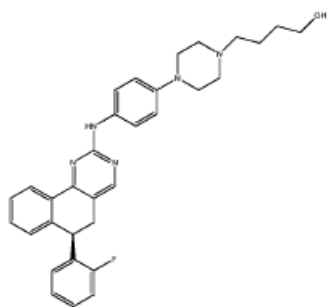
- 10 Éste se sintetizó utilizando (R,Z)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 4-(4-guanidinofenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo como se describe en el procedimiento general 1. LCMS m/e 586 (M+H).

Ejemplo 581: (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-amina



Éste se sintetizó utilizando (R,Z)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(4-(piperazin-1-il)fenil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1. LCMS m/e 452 (M+H).

5 Ejemplo 582: (R)-4-(4-(4-(6-(2-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)butan-1-ol



Éste se sintetizó utilizando (R,Z)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-(4-(4-(4-hidroxibutil)piperazin-1-il)fenil)guanidina como se describe en el procedimiento general 1. LCMS m/e 524 (M+H).

10 Ejemplo 583: Los ensayos enzimáticos descritos en este documento se llevan a cabo de acuerdo con los siguientes procedimientos a partir de reactivos disponibles comercialmente. En un ejemplo, no limitativo, un ensayo ELISA fluorescente se utiliza para identificar y caracterizar los inhibidores de quinasa FGFR2 como se describe en la presente memoria. Este ensayo heterogéneo utiliza un péptido biotinilado con un motivo de tirosina como sustrato y un anticuerpo anti-fosfo-tirosina para medir la fosforilación del sustrato. La reacción se inicia por la adición del compuesto de ensayo, 37 μ M de sustrato Pyk2 (Midwest Biotech, Cat. # MBT2383), 12,5 μ M de ATP (Roche, Cat. # 11 140 965 001) y 0,5 μ M de enzima FGFR2 (Millipore, Cat. # 14-742) secuencialmente a una placa de polipropileno de pocillos en V de no unión. Todos los reactivos están en un tampón de ensayo que consiste en: 50 mM de Tris-HCL, 0,02 mg / ml de BSA, 10 mM de MgCl₂, 0,1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de EGTA, 75 μ M de ATP, 0,01% de NP-40, 2 mM de DTT y 10% de glicerol. La reacción es incubada durante 60 minutos. A medida que la reacción avanza, FGFR2 fosforila las tirosinas en el péptido. La mezcla de reacción luego se traslada a una placa Nunc Maxisorb recubierta con estreptavidina bloqueada (recubierta con 100 ng de estreptavidina de Pierce (Cat. # 15-124) por pocillo), lo que permite la captura del péptido biotinilado. Los péptidos son capturados durante 30 minutos al temperatura ambiente, la fosforilación de péptidos continúa durante esta fase. La reacción es detenida lavando la placa recubierta con estreptavidina 6 veces con TBST. El péptido fosforilado es detectado mediante la adición de anticuerpo anti-fosfotirosina (Señalización de células Cat # 9411, diluido 1: 3000) a la placa revestida con estreptavidina. El anticuerpo anti-fosfo-tirosina no unido se elimina por lavado de la placa de revestida con estreptavidina 6 veces con TBST. La detección secundaria se realiza utilizando anticuerpo anti-ratón de cabra etiquetado con fosfatasa alcalina (Pierce, Cat # 31320, diluido 1: 4000) durante una hora. El anticuerpo secundario no unido se elimina lavando la placa recubierta con estreptavidina 6 veces con TBST. La lectura fluorescente se inicia por la adición a la placa recubierta con estreptavidina el sustrato Promega Attophos (Promega, Cat # 51000., Dilución = 6 mg / 10 ml), que, cuando es defosforilado por la fosfatasa alcalina, emite una señal fluorescente de 595 nm en longitud de onda cuando es excitado por una señal de 400 nm en longitud de onda. La lectura de la señal de 595 nm se realiza en el sistema Perkin Elmer Envision. Los compuestos que previenen que FGFR2 fosforile el péptido dan como resultado una señal fluorescente inferior. La señal fluorescente 595 nm es directamente proporcional a la actividad de FGFR2. Por lo tanto, la inhibición de FGFR2 por los compuestos es supervisada por la disminución en la señal fluorescente 595 nm.

40 Ejemplo 584: Las células se mantuvieron a 37 °C, 5% de CO₂ en medio de DMEM suplementado con suero bovino fetal al 1%, penicilina / estreptomycin y fungizona (Invitrogen). Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 3.000 por pocillo y se cultivaron a 37 °C durante 18 horas. Los compuestos de ensayo se disolvieron y se diluyeron hasta 300X en DMSO y después se diluyeron 1:40 en DMEM. Las células se incubaron con los compuestos de prueba durante 72 horas seguido de incubación con el compuesto de tetrazolio (3- (4,5-

5 dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil) -2H-tetrazolio, sal interna; MTS) y el reactivo de acoplamiento de electrones, methosulfato de fenazina (PMS) durante 4 horas. MTS se reduce químicamente en deshidrogenasa en células a formazan. La capacidad de los compuestos de inhibir el crecimiento celular en este ensayo está correlacionada con la reducción de la actividad de la enzima deshidrogenasa experimental en las células metabólicamente activas. La medición de la absorbancia de formazán se evaluó utilizando un lector de microplacas Envision™ (Perkin Elmer) a 492 nm. El valor de IC₅₀ calculado es la concentración del compuesto de prueba que provoca una disminución de 50% en la absorbancia. Los compuestos de la presente invención inhiben el crecimiento de una variedad de células cancerosas. Los datos para ciertos compuestos de la invención se muestran en la Tabla 24 y 25.

10 **Tabla 24.**

Ejemplo No.	Datos bioquímicos (IC ₅₀ -μM)	Datos de muerte celular MTS (IC ₅₀ -μM)					Datos de muerte celular MTS (% de inhibición). A=80-100% de inhibición; B=50-79% de inhibición; C = <50% de inhibición						
	FGFR2(N549H)	AN3-CA	Baf3-FGFR2	RT112	RT4	SNU-16	DLD-1	KATO-III	MDA-MB-231	NCI-H1299	PACA-2	PC-3	
66	0,014	0,361	0,505	NA	1,55	1,28	A	A	A	A	A	NA	
77	0,118	NA	2,13	NA	NA	4,47	A	A	A	A	A	NA	
78	0,3	NA	1,62	NA	NA	4,85	A	A	A	A	A	C	
79	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	NA	
80	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	NA	
81	NA	NA	NA	NA	NA	NA	B	A	C	C	C	NA	
83	2,74	NA	3,24	NA	NA	6,85	A	A	A	A	A	B	
85	0,3	NA	2,81	NA	NA	3,88	A	A	A	A	A	A	
86	0,267	NA	4,47	NA	NA	5,13	A	A	A	A	A	NA	
87	0,3	NA	1,95	NA	NA	7,78	A	A	A	A	A	A	
88	0,3	NA	4,05	NA	NA	9,86	A	A	A	A	A	A	
90	0,3	NA	4,28	NA	NA	14,6	C	C	C	C	C	A	
91	0,3	NA	1,94	NA	NA	6,32	A	A	A	A	A	A	
93	0,296	NA	1,14	NA	NA	3,25	A	A	A	A	A	A	
94	0,00999	NA	0,134	NA	NA	0,895	A	A	A	A	A	NA	
95	0,24	NA	0,665	NA	NA	1,13	A	A	C	C	C	A	
97	0,3	NA	1,73	NA	NA	4,2	A	A	A	A	A	NA	
99	0,3	NA	2,95	NA	NA	6,16	A	A	A	A	A	A	
100	0,3	NA	1,95	NA	NA	7,36	A	A	A	A	A	B	

ES 2 554 623 T3

Ejemplo No.	Datos bioquímicos (IC ₅₀ -µM)	Datos de muerte celular MTS (IC ₅₀ -µM)					Datos de muerte celular MTS (% de inhibición). A=80-100% de inhibición; B=50-79% de inhibición; C = <50% de inhibición					
	FGFR2(N549H)	AN3-CA	Baf3-FGFR2	RT112	RT4	SNU-16	DLD-1	KATO-III	MDA-MB-231	NCI-H1299	PACA-2	PC-3
101	0,177	NA	2,95	NA	NA	4,03	NA	NA	NA	NA	NA	NA
102	0,26	NA	3,28	NA	NA	3,22	NA	NA	NA	NA	NA	NA
103	0,178	NA	1,89	NA	NA	3,57	A	A	A	A	A	A
104	0,3	NA	3,78	NA	NA	49	A	A	A	A	A	C
104	0,3	NA	4,03	NA	NA	4,18	A	A	A	A	A	B
105	0,3	NA	2,79	NA	NA	5,03	A	A	A	A	A	B
105	0,499	NA	7,46	NA	NA	5,83	NA	NA	NA	NA	NA	NA
106	0,3	NA	1,65	NA	NA	3,05	A	A	A	A	A	A
107	0,423	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	NA
108	0,354	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	NA
115	0,211	NA	1,23	NA	NA	3,03	B	C	C	C	A	A
157	0,0165	1,53	NA	0,993	2,62	0,693	A	A	A	A	A	NA
159	0,00714	0,0576	0,399	1,26	0,879	0,21	A	A	B	C	B	NA
159	0,0523	1,73	0,28	0,578	3,58	1,28	A	A	A	A	A	NA
161	0,0174	0,738	0,263	0,627	1,47	0,397	A	A	A	A	A	NA
163	0,0511	1,39	0,334	1,19	1,38	0,894	A	A	A	A	A	NA
164	0,047	1,38	NA	1,51	2,97	1,34	NA	C	NA	NA	NA	NA
167	0,3	NA	1,49	NA	NA	4,21	A	A	A	A	A	A
169	0,327	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	C
171	0,0355	NA	NA	NA	NA	NA	C	A	C	C	C	A
172	0,0922	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	C	C	B	A
173	0,0359	NA	0,482	NA	NA	0,519	A	A	A	A	A	NA
174	0,0433	2	0,583	1,52	3,54	1,16	A	A	A	A	A	NA
175	0,0443	2,39	0,357	1,54	2,97	1,04	A	A	A	A	A	NA

Ejemplo No.	Datos bioquímicos (IC ₅₀ -μM)	Datos de muerte celular MTS (IC ₅₀ -μM)					Datos de muerte celular MTS (% de inhibición). A=80-100% de inhibición; B=50-79% de inhibición; C = <50% de inhibición					
	FGFR2(N549H)	AN3-CA	Baf3-FGFR2	RT112	RT4	SNU-16	DLD-1	KATO III	MDA-MB-231	NCI-H1299	PACA-2	PC-3
176	0,109	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	A	A	A	21.6
178	0,0255	1,77	0,162	2,68	4,28	0,711	A	A	A	A	A	NA

Tabla 25.

Ejemplo No.	Datos de muerte celular MTS (% de inhibición); A = 80-100% de inhibición; B = 50-79% de inhibición; C = < 50% de inhibición					
	DLD-1	KATO III,	MDA-MB-231	NCI-H1299	PACA-2	PC-3
191	A	A	A	C	A	NA
196	A	A	A	A	A	NA
197	A	A	A	A	A	NA
198	A	A	A	A	A	NA
200	A	B	A	B	A	NA
202	A	A	A	A	A	NA
204	A	A	A	B	A	NA
240	A	A	A	A	A	C
243	A	A	A	A	A	C
244	A	A	A	A	A	A
245	A	A	A	A	A	C
246	A	A	A	A	A	C
248	A	A	A	A	A	B
329	A	A	A	C	A	C
330	A	A	A	A	A	C
338	A	A	A	C	A	C
339	A	A	A	B	A	C

ES 2 554 623 T3

Ejemplo No.	Datos de muerte celular MTS (% de inhibición); A = 80-100% de inhibición; B = 50-79% de inhibición; C = < 50% de inhibición					
	DLD-1	KATO III,	MDA-MB-231	NCI-H1299	PACA-2	PC-3
340	A	A	B	C	A	C
342	A	A	C	C	B	C
346	A	A	A	C	A	C
351	A	A	B	C	A	C
352	A	B	B	C	C	C
354	B	B	C	C	C	C
355	A	A	B	C	B	C
358	B	A	C	C	C	C
362	A	A	A	B	A	C
364	A	A	A	A	A	C
366	A	A	A	B	A	C
370	A	A	B	B	A	C
372	B	A	C	C	A	C
374	C	C	C	C	C	C
376	A	B	B	C	A	C
377	B	B	C	C	A	C
378	B	B	C	C	B	C
384	A	A	A	A	A	C
390	A	A	A	A	A	NA
392	A	A	B	B	A	NA
394	A	A	B	B	A	NA
395	A	A	A	A	A	NA
397	B	A	B	C	A	NA
403	A	A	A	A	A	NA
406	A	A	A	A	A	NA

Ejemplo No.	Datos de muerte celular MTS (% de inhibición); A = 80-100% de inhibición; B = 50-79% de inhibición; C = < 50% de inhibición					
	DLD-1	KATO III,	MDA-MB-231	NCI-H1299	PACA-2	PC-3
408	A	A	C	C	A	NA
412	A	A	A	A	A	NA
413	A	A	A	B	A	NA
414	B	A	B	B	A	NA
420	A	A	A	A	A	A
421	A	A	A	A	A	A
423	A	A	A	A	A	A
427	A	A	A	A	A	B
430	A	A	A	A	A	A
431	A	A	A	A	A	B
434	A	A	A	A	A	A
435	A	A	A	A	A	A
466	A	A	B	A	A	B
469	A	A	A	A	A	A
470	A	A	A	A	A	A
471	A	A	A	A	A	C
473	A	A	A	A	A	A
474	A	A	B	A	A	A
569	A	A	A	A	A	NA
570	A	A	A	A	A	NA
571	A	A	A	A	A	NA
572	A	A	A	A	A	NA
573	A	A	A	A	A	NA
574	A	A	A	A	A	NA

Ejemplo 585: Las células cancerosas sensibles al Ejemplo 159 pueden ser seleccionadas mediante la determinación de su dependencia en FGFR2. Las figuras 1A y B muestran que el crecimiento de las dos líneas celulares de cáncer,

Kato III y SNU-16, depende de FGFR2 y la inhibición de la expresión de FGFR2 por el ARNsi afectó su crecimiento. Las Figuras 1C y D muestran el nivel de expresión de las proteínas indicadas de las dos líneas de células tratadas con ARN si FGFR2 evaluadas por inmunotransferencia.

5 Ejemplo 586: El Ejemplo 159 inhibió la fosforilación de FGFR2. Las células cuyo crecimiento se basa en FGFR2 como se determina en el ejemplo 585 tal como KATO III y SNU-16, se trataron con una concentración creciente del ejemplo 159, de 0,3 M a 10 M durante 2 horas, seguido por la estimulación con 100 μ M de KGF durante 15 minutos. La cantidad de FGFR2 fosforilado disminuyó de una manera dependiente de la concentración (figuras 2A y B) como se evaluó por inmunotransferencia.

10 Ejemplo 587: El Ejemplo 159 inhibió el crecimiento de las líneas celulares dependientes de FGFR2. La inhibición del crecimiento de las líneas celulares dependientes de FGFR2 por el Ejemplo 159 se probó en KATO III, SNU-16, Ba / F3-FGFR2, y células progenitoras Ba/F3 con un ensayo in vitro PD y un ensayo MTS. Las Tablas 26 y 27 muestran el efecto inhibitor del Ejemplo 159, en comparación con sunitinib.

Tabla 26.

Ensayo/inhibidor	Sunitinib	Ejemplo 159
IC ₅₀ bioquímica (μ M)	0,23	0,0004

	KATO III	SNU-16	KATO III	SNU-16
IC ₅₀ PD <i>In Vitro</i> (μ M)	1,6	4,3	0,1	0,2
IC ₅₀ MTS (μ M)	0,3	1,1	0,1	1,0

Tabla 27.

	Ba/F3	Ba/F3
Ejemplo 159	Progenitoras	FGFR2
MTS IC ₅₀ (μ M)	70	0.4

20 Ejemplo 588: Las células tratadas con el Ejemplo 159 fueron detenidas en la fase G1 del ciclo celular. Las células Kato III fueron tratadas con el Ejemplo 159, o ARNsi FGFR2. Los perfiles del ciclo celular se evaluaron mediante análisis FACS (Figura 3).

25 Ejemplo 589: El Ejemplo 159 inhibió el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto. (A) Tumor de células de cáncer de SNU-16, Ba / F3-FGFR2 o Ba / F3 INSR se establecieron por vía subcutánea en ratones desnudos. Se determinó el crecimiento del tumor en ratones desnudos dosificados por vía oral con la dosis indicada del Ejemplo 159, o control del vehículo. Todos los regímenes se administraron una vez al día para el número indicado de días. Los tamaños de tumores se evaluaron periódicamente durante el tratamiento y se representan como la media del volumen del tumor en mm³ $\pm$ SEM (n = 10) (Figuras 4A-C). La fosforilación de FGFR2 (D) o ERK (E) se evaluó para las células de tumores recogidos en los puntos de tiempo indicados después de una sola administración oral de 250 mg / kg del Ejemplo 159 por inmunohistoquímica.

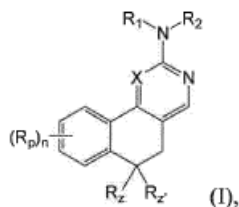
30 Ejemplo 590: Los datos de combinación de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina con un inhibidor de quinasa (3 R,4R)-3-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il)pirrolidina-2,5-diona se muestran en la Tabla 28. Se indica la identidad y origen del tejido de líneas celulares de cáncer. Los resultados muestran que la combinación de (R)-6-(2-fluorofenil)-N-(3-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)-5,6-dihidrobenczo[h]quinazolin-2-amina con (3R,4R)-3-(5,6-dihidro 4H-pirrol[3,2,1ij]quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il) pirrolidina-2,5-diona resultó en citotoxicidad de aditivo en muchas líneas celulares incluyendo, pero sin limitarse un CALU-6, 16-SNU, RT4, LS174T, THP-I, CAKI-2, DU4475, A549, RT112.

Tabla 28.

Línea celular	Origen	Índice de combinación	Clasificación
CALU-6	Pulmón	0,95	Aditivo
SNU-16	Estómago	0,97	Aditivo
RT4	Vejiga	1,03	Aditivo
LS174T	Colon	1,06	Aditivo
THP-1	Sangre	1,12	Aditivo
CAKI-2	Riñón	1,13	Aditivo
DU4475	Mama	1,14	Aditivo
A549	Pulmón	1,15	Aditivo
RT112	Vejiga	1,18	Aditivo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal, solvato o hidrato del mismo, en donde:

5 X es N, o CR_c;

cada R_p es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 uno de R_Z y R_{Z'} es H y el otro es -(CH₂)₁-arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o s(CH₂)₁-heteroarilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido o R_Z y R_{Z'} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, -T₁-Q₁, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

15 T₁ y T₃ son cada uno independientemente enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

20 Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino no sustituido, arilamino C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, o -C(O)NR₇R₈;

25 R₇ y R₈ son cada uno independientemente -T₃-Q₃, o R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

30 Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_c es H, ciano, halógeno, o -C(O)NR₁₄R₁₅;

R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

1 es 0, 1, 2 o 3; y

35 n es 0, 1, 2, 3 o 4,

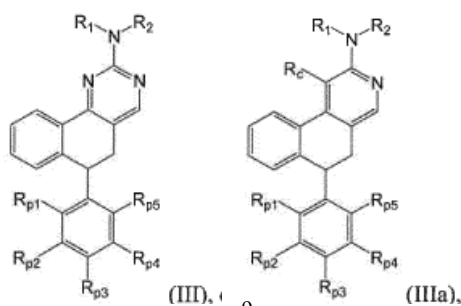
en donde:

40 dicho alcoxi sustituido es sustituido con alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático;

5

10

15



o una sal, solvato o hidrato del mismo, en donde:

20

R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, -NR₄R₅, -N=C R₆NR₄R₅, -NR₆C(O)R₄, NR₆C(O)NR₄R₅, o -NR₆S(O)₂R₄;

25

30

T₁, T₂ y T₃ son cada uno independientemente enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

35

40

45

sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_c es H, ciano, halógeno, o -C(O)NR₁₄R₁₅; y

R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, en donde:

dicho alqueno sustituido es sustituido con alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_c es ciano.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde:

R₁ es 14;

R₂ es -T₁-Q₁; y

R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente H, halógeno, -NR₄R₅, -NR₆C(O)R₄, o -NR₆S(O)₂R₄.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde:

T₁ es un enlace; y

Q₁ es sustituido o no sustituido fenilo, o -C(O)OR₇,

en donde dicho fenilo sustituido es sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho alquilo C₁-C₆ es sustituido con amino, en donde dicho amino está sustituido con uno o dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-Alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, heterociclo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

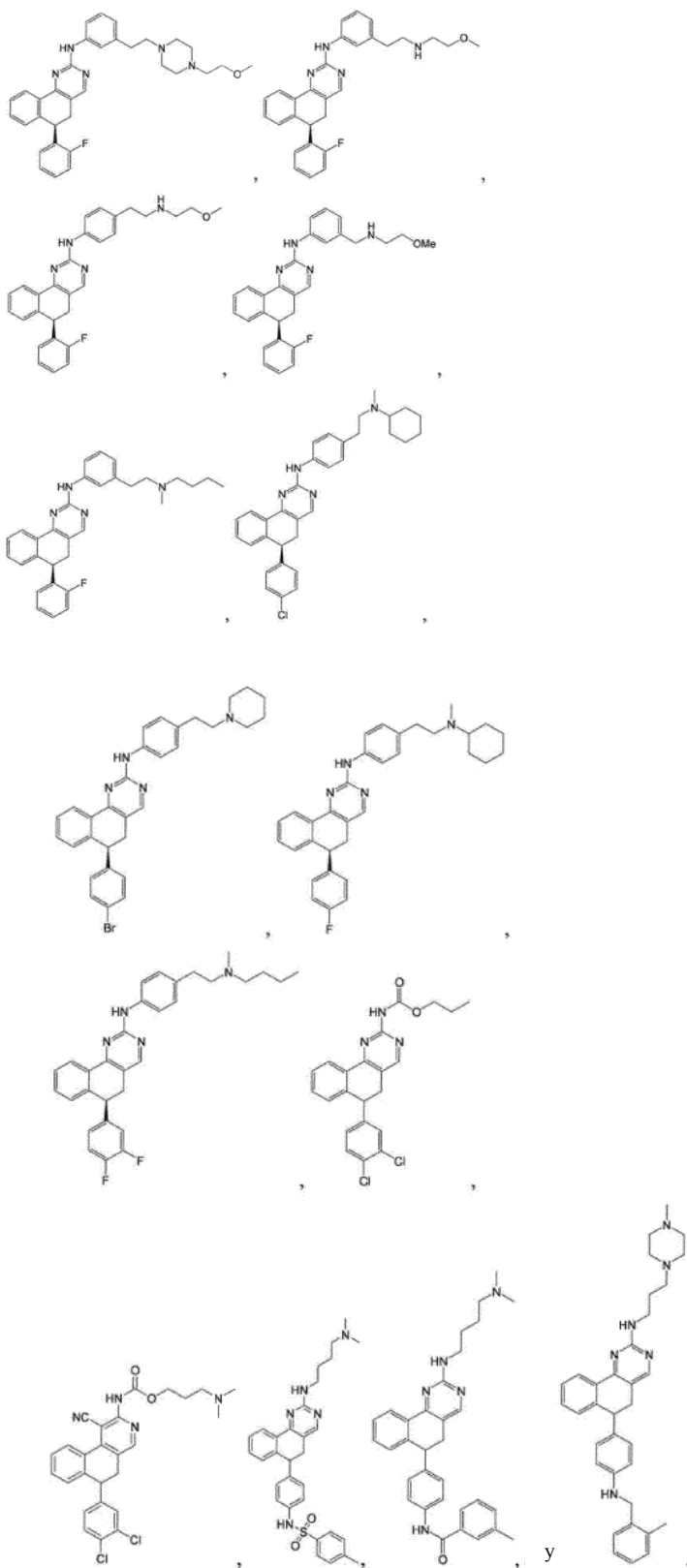
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho amino es sustituido con uno o dos alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido seleccionados de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde dicho alquilo C₁-C₆ es sustituido con alcoxi C₁-C₆ seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, y i-propoxi.

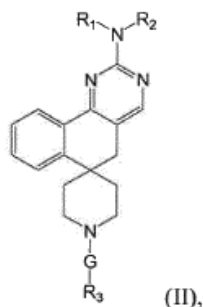
10. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho amino es sustituido con uno o dos carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

11. El compuesto de la reivindicación 7, en donde dicho amino es sustituido con dos grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de:
- alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo; y
- 5 carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.
12. El compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho alquilo C₁-C₆ es sustituido con heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo.
- 10 13. El compuesto de la reivindicación 5, en donde Q₁ es -C(O)OR₇, en donde:
- R₇ es -T₃-Q₃;
- T₃ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y
- 15 Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido di-alquilamino C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde T₃ es un enlazador de metilo, etilo, o n-propilo.
- 20 15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde Q₃ es H.
16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde Q₅ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido seleccionados de dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y dibutilamino.
17. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente H, o halógeno seleccionados de flúor, cloro, y bromo.
- 25 18. El compuesto de la reivindicación 4, en donde:
- T₁ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y
- Q₁ es di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- 30 19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde dicho di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido es seleccionado de dimetilamino, dietilamino, di-propilamino, y di-i-propilamino.
20. El compuesto de la reivindicación 18, en donde dicho heterociclo sustituido o no sustituido es seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahirofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, tetrahidropiranilo, y dihidrobenzodioxinilo.
- 35 21. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R_{p1}, R_{p2}, R_{p3}, R_{p4} y R_{p5} son cada uno independientemente H, -NR₄R₅, -NR₆C(O)R₄, o -NR₆S(O)₂R₄.
22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde:
- R₆ es H;
- R₄ es -T₂-Q₂;
- T₂ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace; y
- 40 Q₂ es sustituido o no sustituido fenilo, en donde dicho fenilo sustituido es sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heterociclo
- 45 sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

23. El compuesto de la reivindicación 4, seleccionado de:



24. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene fórmula II:



o una sal, solvato o hidrato del mismo, en donde:

5 R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

G es -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)NR₆ o -(CH₂)_m-;

10 R₃ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, heteroarilo sustituido o no sustituido-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R₆ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

T₁ y T₃ son cada uno independientemente enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un enlace;

15 Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino no sustituido, arilamino C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que
20 comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, o -C(O)NR₇R₈;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente -T₃-Q₃, o R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que opcionalmente contiene de 0-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

25 Q₃ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6
30 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde:

R₁ es H;

R₂ es -T₁-Q₁;

35 G es -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)NR₆-, o -(CH₂)_m-;

R₆ es H; y

m es 0 o 1.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde:

T₁ es enlazador de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

Q1 es H o sustituido o no sustituido fenilo, en donde el fenilo sustituido de Q1 es sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido, alcoxi C1-C6 sustituido o no sustituido, ariloxi C6-C10 sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido C6-C10 arilo, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C3-C10 sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y

R3 es H o sustituido o no sustituido fenilo, en donde el fenilo sustituido de R3 es sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido, alcoxi C1-C6 sustituido o no sustituido, ariloxi C6-C10 sustituido o no sustituido, amino, alquilamino C1-C6 sustituido o no sustituido, di-alquilamino C1-C6 sustituido o no sustituido, y alquilcarbonilamino C1-C6 sustituido o no sustituido.

27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde T₁ es un enlazador de metilo.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde Q₁ es H.

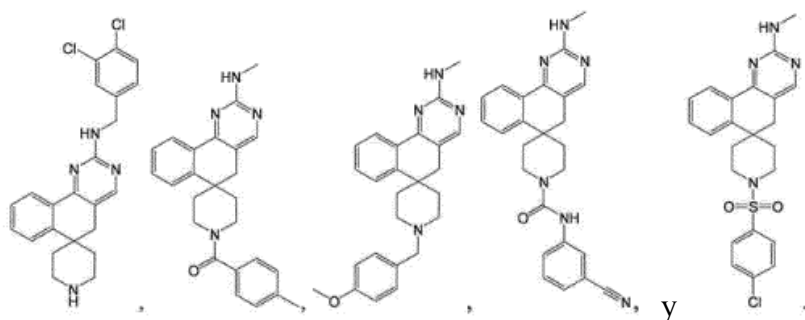
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R₃ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, amino, sustituido o no sustituido C₁-C₆ alquilamino, di-alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y alquilcarbonilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R₃ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ no sustituido, y alcoxi C₁-C₆ no sustituido.

31. El compuesto de la reivindicación 27, en donde R₃ es H; G es -(CH₂)_m-; y m es 0.

32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde Q₁ es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ariloxi C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

33. El compuesto de la reivindicación 25, seleccionado de:



34. una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o sal solvato o hidrato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico o excipiente.

35. La composición de la reivindicación 34 para su uso en el tratamiento de un trastorno de células proliferativas, en donde la composición es para la administración a un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva.

36. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 35, en donde dicho trastorno de células proliferativas es una afección precancerosa, una malignidad o tumor hematológico, un tumor sólido o un cáncer.

37. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 36, en donde dicho cáncer es cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cuello uterino, cerebro, cáncer de estómago /gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer uterino, cáncer intestinal, cáncer hepático, leucemia mielógena crónica, melanoma, cáncer de ovario, carcinoma de células renales asociado a la translocación (RCC), sarcoma de parte blanda alveolar (ASPS), sarcoma de células claras (CCS), o carcinoma hepatocelular.

38. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 36, en donde dicho cáncer es un cáncer metastásico.

39. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 35, en donde dicho sujeto es un ser humano.

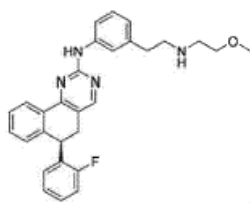
5 40. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 35, que además comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente anti-proliferativo.

41. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 40, en donde el segundo agente anti-proliferativo es un inhibidor de quinasa, un agente alquilante, un antibiótico, un anti-metabolito, un agente desintoxicante, un interferón, un anticuerpo monoclonal o policlonal, un inhibidor de HER2, un inhibidor de histona desacetilasa, una hormona, un inhibidor mitótico, un inhibidor de mTOR, un taxano o derivado de taxano, un 10 inhibidor de la aromatasa, una antraciclina, un fármaco dirigido a microtúbulos, un fármaco venenoso topoisomerasa o un fármaco análogo de la citidina.

42. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 40, en donde el segundo agente anti-proliferativo es (3 R,4R)-3 -(5,6-dihidro-4H-pirroló[3,2-ij]quinolin-1-il)-4-(1H-indol-3-il)pirrolidina-2,5-diona,

15 43. La composición para su uso de acuerdo a la reivindicación 35, que además comprende la administración de terapia de radiación.

44. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal, solvato o hidrato del mismo.

20 45. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 44, o una sal, solvato o hidrato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico o excipiente.

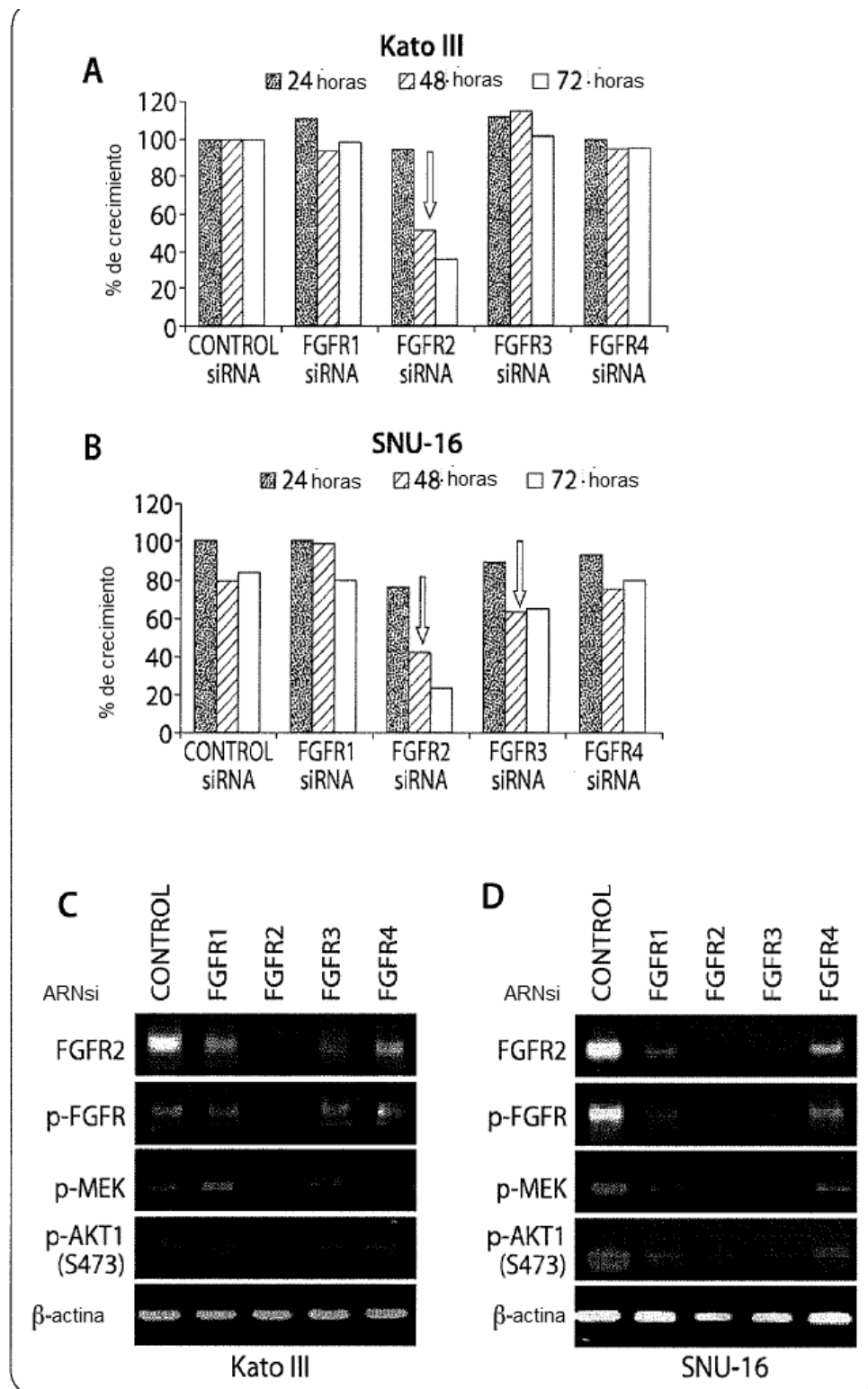


Fig. 1

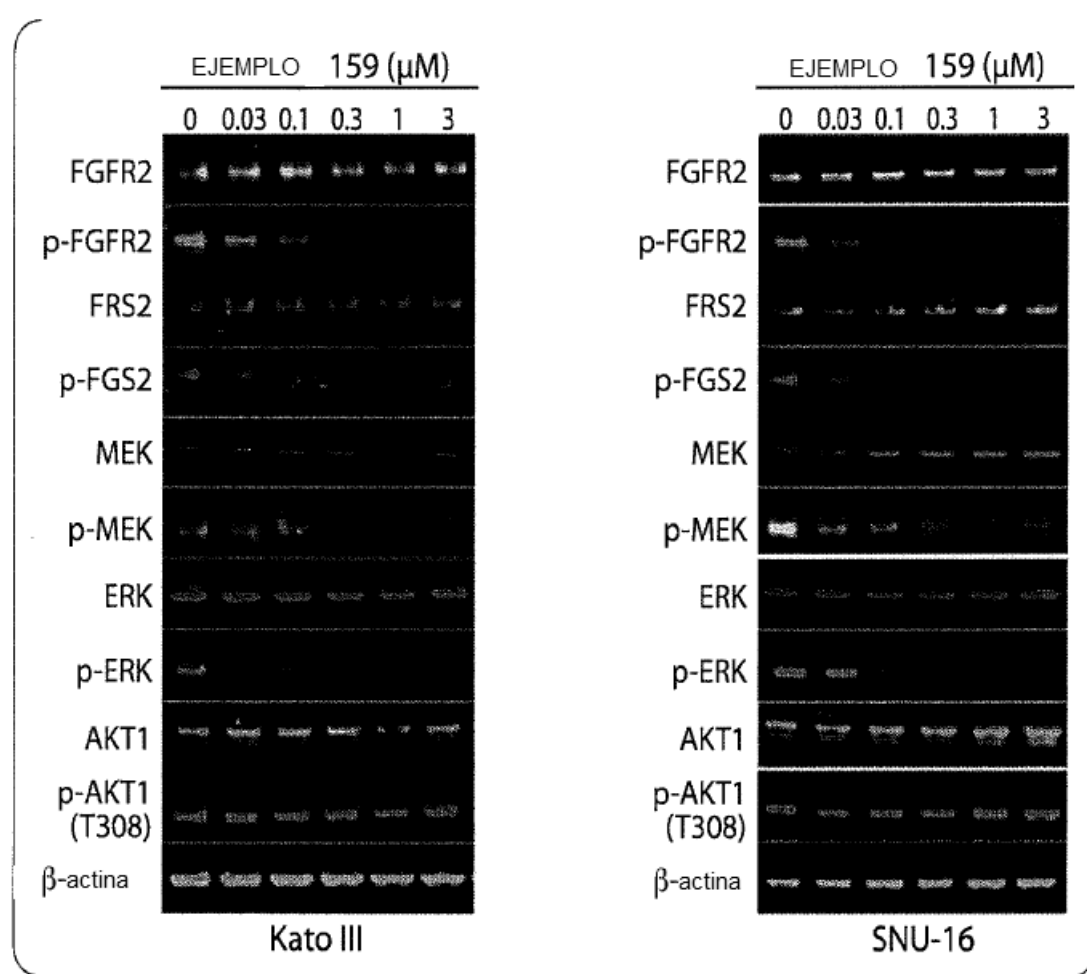


Fig. 2

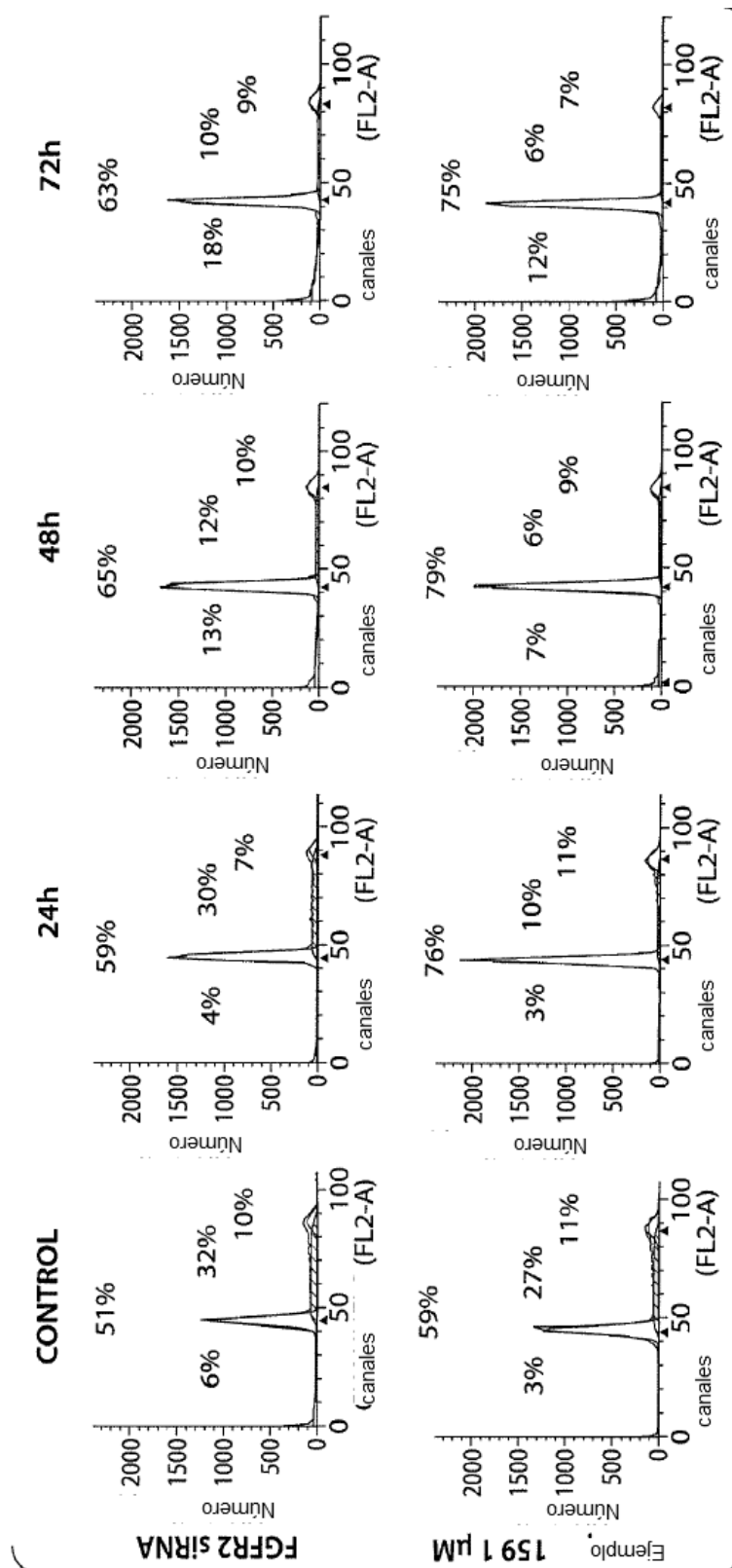
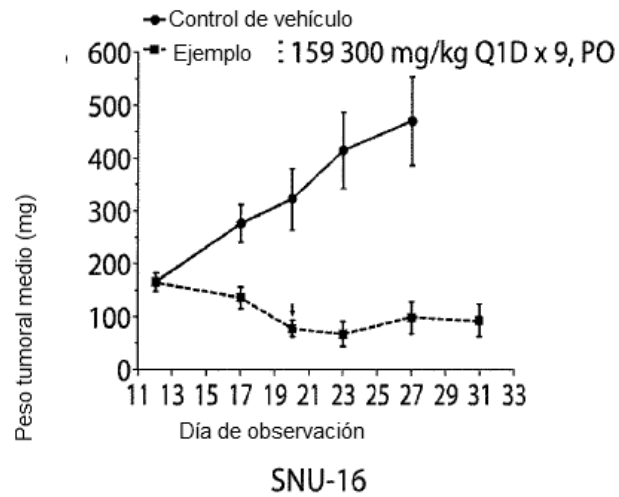
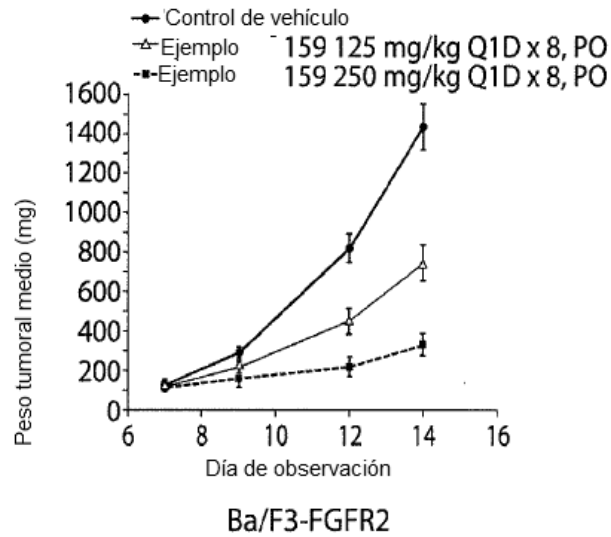
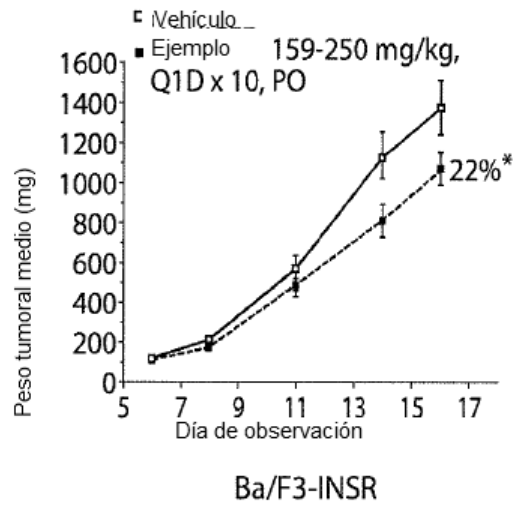


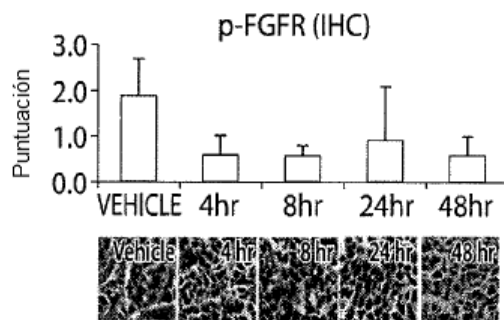
Fig. 3

A Efecto del Ejemplo 159 en el modelo tumoral SNU-16**B** Efecto del Ejemplo 159 en el modelo tumoral Ba/F3/FGFR2**Fig. 4**

C Efecto del ejemplo 159 en el modelo tumoral Ba/F3/INSR



D



E

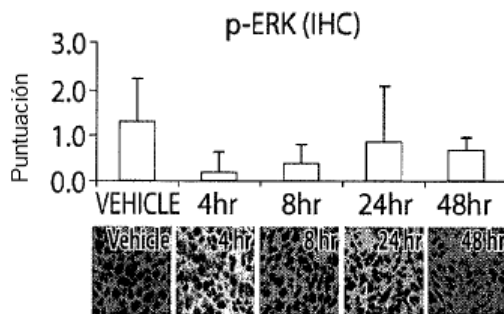


Fig. 4

Continuación