

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 605**

51 Int. Cl.:

C07D 253/08 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2012 E 12783121 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2780332**

54 Título: **Morfolinilbenzotriazinas para el uso en la terapia de cáncer**

30 Prioridad:

18.11.2011 DE 102011118830

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

01.06.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**MEDERSKI, WERNER;
FUCHSS, THOMAS;
EMDE, ULRICH y
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

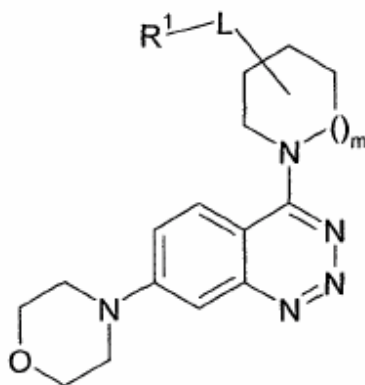
ES 2 572 605 T3

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

Morfolinilbenzotriazinas para el uso en la terapia de cáncer

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula:



en la que R¹, L y m tienen el significado indicado en las reivindicaciones, y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones. Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para la inhibición de la proteína serina/treonina cinasas y para la sensibilización de células cancerígenas a agentes anti-cáncer y/o radiación ionizante. También se describe el uso de los compuestos de la fórmula (I) en la profilaxis, terapia o control del progreso del cáncer, tumores, metástasis o trastornos de angiogénesis, en combinación con radioterapia y/o un agente anti-cáncer. La invención además se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) mediante la reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) y opcionalmente, la conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (I) en una sal del mismo.

20 La proteína cinasa dependiente de ADN (ADN-PK) es una proteína de serina/treonina que se activa en conjunto con el ADN. Los datos bioquímicos y genéticos muestran que el ADN-PK consiste (a) de una subunidad catalítica, la cual se denomina ADN-PKcs, y (b) dos componentes reguladores (Ku70 y Ku80). En términos funcionales, ADN-PK es un constituyente crucial, por un lado, sobre la reparación de las rupturas del ADN de doble hebra (DSBs, por sus siglas en inglés) y por el otro lado de la recombinación somática o V(D)J. Además, el ADN-PK y sus componentes se conectan con una multiplicidad de procesos fisiológicos adicionales, que incluyen la modulación de la estructura de cromatina y el mantenimiento telomérico (Smith & Jackson (1999) Genes and Dev 13: 916; Goytisolo et al. (2001) Mol. Cell. Biol. 21: 3642; Williams et al. (2009) Cancer Res. 69: 2100).

30 El material genético humano en la forma de ADN se somete constantemente al ataque por las especies de oxígeno reactivas (ROSs, por sus siglas en inglés), las cuales se forman principalmente como subproductos del metabolismo oxidante. Las ROSs son capaces de provocar el daño del ADN en la forma de rupturas de hebra simple. Las rupturas de hebra doble pueden surgir si se presentan rupturas de hebra simple previas en la proximidad cercana. Además, las rupturas de hebra simple y doble pueden ser provocadas si la horquilla de replicación de ADN encuentra patrones de base dañados. Además, las influencias exógenas, tales como la radiación ionizante (por ejemplo, la radiación iónica gama o iónica pesada), y algunos medicamentos anticáncer (por ejemplo, bleomicina) son capaces de causar las rupturas de ADN de doble hebra. Además, las DSBs se pueden presentar como intermediarios de la recombinación somática, un proceso que es importante para la formación de un sistema inmune funcional de todos los vertebrados. Si no se reparan las rupturas de ADN de doble hebra o se reparan incorrectamente, se pueden presentar mutaciones y/o aberraciones cromosómicas, las cuales podrían resultar consecuentemente en la muerte celular. Para contar los graves daños que resultan de las rupturas del ADN de doble hebra, las células eucariotas han desarrollado un número de mecanismos para repararlas. Las eucariotas superiores usan predominantemente la llamada unión terminal no homogénea (NHEJ, por sus siglas en inglés), en la que la proteína cinasa dependiente de ADN adopta el papel clave. Las investigaciones bioquímicas han mostrado que ADN-PK es activa más efectivamente por la ocurrencia de ADN-DSBs. Las líneas celulares cuyos componentes de ADN-PK han mutado y no son funcionales, se prueban que son sensibles a la radiación (Smith and Jackson, 1999).

Debido a su dominio catalítico, el cual está en la subunidad catalítica C-terminal (ADN-PKcs), que representa aproximadamente 500 aminoácidos, el ADN-PK pertenece a la familia de las cinasas relacionadas con la *fosfatidilinositol-3-cinasa* (PIKKs), en donde el ADN-PK no es una cinasa de lípido (Hartley et al. (1995) Cell 82: 849; Smith & Jackson (1999) Genes and Dev 13: 916; Lempiäinen & Halazonetis (2009) EMBO J. 28: 3067).

5 Asimismo, la proteína cinasas ATM, por sus siglas en inglés (cinasa mutada de ataxia-telangiectasia) pertenece a la familia PIKK. También tiene una importancia central en el reconocimiento del daño del ADN. Los pacientes que sufren de ataxia telangiectasia exhiben, *inter alia*, un aumento en la sensibilidad a la radiación ionizante. (Lavin & Shiloh (1997) Annu. Rev. Immunol. 15: 177; Rotman & Shiloh (1998) Hum. Mol. Genet. 7: 1555).

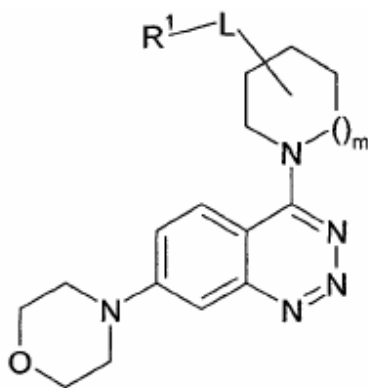
10 Se ha descrito por Izzard et al. (1999) Cancer Res. 59: 2581, que el inhibidor de cinasa PI3, LY294002, inhibe la función de ADN-PK en los experimentos *in vitro*. El valor IC_{50} (concentración a la que se inhibe el 50% de la actividad enzimática) es relativamente inefectivo a 1.25 μ M (ATP 5.0 mM). Aunque la evidencia de que el inhibidor LY294002 permite que las células de mamíferos lleguen a ser más sensibles a la radiación, es decir, se aumenta la citotoxicidad de la radiación ionizante, en principio implica el uso en la terapia de irradiación de, por ejemplo, tumores cancerígenos sólidos, solamente un aumento débil en la sensibilidad a la irradiación ionizante se ha demostrado para LY294002 en términos celulares (Rosenzweig et al. (1999) Clin. Cancer Res. 3: 1149). KuDOS Pharmaceuticals Ltd. han optimizado la estructura líder LY294002 y presentado varios inhibidores de ADN-PK. La introducción de un grupo dibenzotiofenilo condujo al inhibidor NU-7441, un compuesto competitivo de ATP que tiene un valor IC_{50} de 20.0 nM (Hardcastle et al. (2005) J. Med. Chem. 48: 7829). KU-0060648 combina las propiedades inhibitoras con respecto al ADN-PK con un perfil de solubilidad mejorado en medio acuoso, pero asimismo, las cinasas de la familia de la isoenzima PI3K se inhiben potencialmente por KU-0060648. En consecuencia, la gran necesidad existente para un inhibidor de ADN-PK potente y selectivo no se ha satisfecho a la fecha.

WO2011113512 da a conocer morfolinilquinazolinas para la inhibición de proteína cinasas.

25 La invención se basa en el objetivo de superar las desventajas indicadas en la técnica previa y desarrollar inhibidores efectivos de ADN-PK que sean selectivos con respecto a las cinasas relacionadas de la familia PIKK y sean de un tamaño molecular bajo y, en particular, permiten la aplicación efectiva en la terapia de cáncer como radio- y quimiosensibilizadores – con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica con una reducción simultánea en los efectos secundarios.

El objetivo de la invención se logra de acuerdo con las reivindicaciones dependientes. Las sub-reivindicaciones contienen las modalidades preferidas. De acuerdo con la invención, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I)

30



35

en la que:

R¹ representa Het¹ o Ar;

40 R², R³, independientemente entre sí, representan Y o OY, o juntos también representan –O-(CH₂)_n–;

R⁴ representa A o (CH₂)_nOA;

L representa $-CR^2R^3-$, un enlace simple, $-(CH_2)_n-$, $-CH(Hal)-$, $-C(Hal)_2-$, $-(CH_2)_nCH(OY)-$, $-(CH_2)_nCO-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nCONY_2-$, $-NYCO-$, $-NHCO-NH-$, $-NR^4CO-$, $-NYSO_2-$, $-C(=NR^4)-$, $-C(=NCN)-$, $-CY(NY_2)-$, $-CY(CN)-$, $-CY(O-(CH_2)_nCN)-$, $-CY(Het^2)-$ o $-CY(O-(CH_2)_nHet^2)-$;

Y representa H o A;

- 5 A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

Cyc representa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

- 10 Ar representa fenilo que es insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(CH_2)_pOY$, R^4 , $(CH_2)_pOR^4$, COOY, NY_2 , NYCOY y/o CN;

Het¹ representa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(CH_2)_pOY$, R^4 , $(CH_2)_pOR^4$, =O, COOY, NY_2 , NYCOY, $CONY_2$, Cyc, Het² y/o CN;

- 15 Het² representa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o monosustituido por A;

Hal representa F, Cl, Br o I;

m representa 0, 1 o 2; y

n, p, independientemente entre sí, representan 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos,

- 20 incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

De manera sorprendente, se ha encontrado que, los compuestos de acuerdo con la invención, se proporcionan con propiedades de inhibición para las proteínas serina/treonina cinasas. Los compuestos de la fórmula (I) se diseñan de tal manera que, a través de su estructura central de morfolinil-benzotriazina, a la que una sustitución de piperidina, que puede, en cambio, sustituirse por un heteroarilo o arilo, se enlaza preferentemente, de forma que se presenta una inhibición potente y selectiva de ADN-PK. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención abren completamente nuevas posibilidades con respecto a la acción anticarcinogénica de los agentes anticáncer. De manera remarcada, los compuestos de la fórmula (I) juegan un papel terapéutico como radio- y quimiosensibilizadores en el tratamiento de cáncer.

30 A la fecha, se sabe exclusivamente de WO 1992/07844, que los derivados de 2,4-diaminoquinazolina son mejoradores de los agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer. Los derivados enfrentan una resistencia múltiple de las células tumorales como consecuencia de la sobre-expresión en el gen mdr1, cuyo producto génico de un flujo de la bomba de glucoproteína P, mantiene baja la concentración del compuesto activo intracelular. Tampoco se describen los datos fisicoquímicos o farmacológicos, ni se conoce un medicamento comercializado. Por el contrario, la presente invención describe que los compuestos específicamente de la fórmula (I) son capaces de la inhibición específica de las proteínas serina/treonina cinasas, tales como ADN-PK. En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas valiosas, mientras que al mismo tiempo son bien tolerados.

40 Para los propósitos de la invención, los compuestos de la fórmula (I) se definen de tal manera que también se toman para entenderse como sales usadas farmacéuticamente, hidratos, solvatos, de los compuestos, tautómeros y formas ópticamente activas (tales como, por ejemplo, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros, racematos). Los solvatos de los compuestos se entiende que significan aducciones de moléculas de solventes inertes en los compuestos, los cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos. Los derivados usados farmacéuticamente significan, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y son los llamados precursores de los compuestos. Los precursores se entienden, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) modificados por medio de grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales se

escinden rápidamente en el organismo para dar los compuestos efectivos de acuerdo con la invención. Éstos incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* en un agente bioactivo, es decir, los compuestos de la fórmula (I), es un precursor en el sentido de esta invención. Cualquier compuesto biológicamente activo que resulta de la metabolización *in vivo* de un compuesto de acuerdo con la invención, es un metabolito en el sentido de la presente invención. Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, se presentan en varias formas estereoisoméricas. La fórmula (I) abarca todas estas formas.

La invención también se relaciona con el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. Se da preferencia particular en la presente a las mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Encima y debajo, los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, Y, A, Cyc, Ar, Het¹, Het² y Hal así como m, n y p tienen los significados indicados para la fórmula (I), a menos que se indique expresamente lo contrario. Si se presentan radicales individuales un número de veces dentro de un compuesto o radical, los radicales adoptan, independientemente entre sí, los significados indicados, a menos que se indique expresamente lo contrario. Por ejemplo, los radicales YY en el radical L, en el que se presentan un número de veces, son idénticos o diferentes, pero, de preferencia, se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, de los significados indicados anteriormente y/o a continuación (por ejemplo, metilo y/o etilo), a menos que se indique expresamente lo contrario. En general, los términos usados en la presente para la definición de los compuestos se basan en las reglas de la organización de la IUPAC para los compuestos químicos y, en particular, compuestos orgánicos. Los términos para la explicación de los compuestos mencionados anteriormente de la invención siempre tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario en la descripción o las reivindicaciones.

El término "insustituido" significa que un radical, un grupo o residuo no porta sustituyentes. El término "sustituido" significa que un radical, un grupo o un residuo porta uno o más sustituyentes.

"Alquilo" o "A" de acuerdo con la invención, representa un radical hidrocarburo saturado, el cual es no ramificado (lineal), ramificado o cíclico y tiene preferentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, es decir, alcanilo C₁₋₁₀. Ejemplos de los radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, hexilo.

En una modalidad preferida de la invención, "A" es alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, en donde, independientemente entre sí, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de H pueden reemplazarse por Hal. "A" es particularmente, de preferencia, alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde pueden reemplazarse 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de H, independientemente entre sí, por Hal. Se da preferencia muy particular a alquilo C₁₋₄, en donde, independientemente entre sí, 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal. Un alquilo C₁₋₄ de este tipo es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, más preferentemente metilo, etilo o trifluorometilo. Por supuesto, los significados respectivos de "A" son independientes entre sí en los radicales de una fórmula de acuerdo con la invención.

"Cicloalquilo" o "Cyc" de acuerdo con la invención, representa grupos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados que tienen 1 a 3 anillos, los cuales contienen 3 a 20, de preferencia 3 a 12, particularmente de preferencia 3 a 9, átomos de C. La unión a la estructura básica de la fórmula (I) puede llevarse a cabo por medio de cualquier miembro de anillo del grupo cicloalquilo. Ejemplos del cicloalquilo apropiado son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclooctadieno.

En una modalidad preferida de la invención, "Cyc" es alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, en donde pueden reemplazarse 1-4 átomos de H, independientemente entre sí, por Hal. Se da preferencia particular a alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de C.

La estructura básica de la fórmula (I) es cualquier estructura genérica o no genérica a la que cualquier radical, de acuerdo con la invención, tal como, por ejemplo, Ar, Het¹ o Het², pueden enlazarse para obtener un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención.

El término "arilo", "carboarilo" o "Ar", de acuerdo con la invención, representa un sistema de hidrocarburo aromático

mono- o policíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, de preferencia 4-10, particularmente de preferencia 5-8, átomos de C, que pueden ser opcionalmente sustituido. El término "arilo" incluye los sistemas en los que el anillo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, por ejemplo, si el anillo aromático se fusiona a "arilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" por medio de cualquier miembro de anillo deseado del radical arilo. La unión a la estructura básica de la fórmula (I) puede llevarse a cabo por medio del miembro de anillo del grupo arilo. Ejemplos de "arilo" apropiado son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, en particular fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-amino-carbonil-fenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ó 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En una modalidad preferida de la invención, "Ar" es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(\text{CH}_2)_p\text{OY}$, R^4 , $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^4$, COOY , NY_2 , NYCOY y/o CN. Se prefiere muy particularmente que "Ar" represente fenilo, el cual es insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(\text{CH}_2)_p\text{OY}$, R^4 , $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^4$, COOY , NY_2 , NYCOY y/o CN. Se prefiere muy particularmente que "Ar" represente fenilo, el cual es insustituido o mono- o disustituido por Hal y/o $(\text{CH}_2)_p\text{OY}$, más preferentemente fenilo el cual es mono- o disustituido por Hal y/o OA.

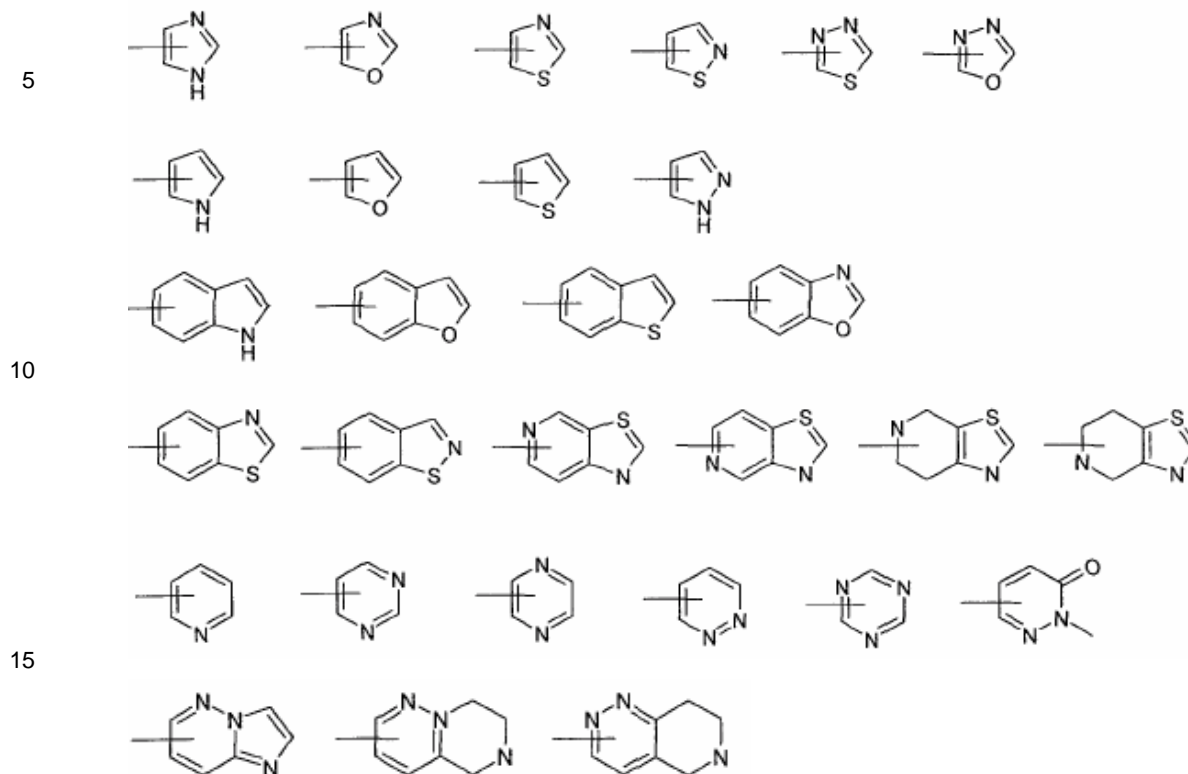
El término "heteroarilo" de acuerdo con la invención, representa un radical de hidrocarburo mono- o policíclico de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15, de preferencia 2-9, particularmente de preferencia 5-, 6- o 7 miembros, que contiene por lo menos 1, si es apropiado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, en donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferentemente 0, 1, 2, 3 ó 4, y el número de átomos de oxígeno y azufre es, independientemente entre sí, 0 ó 1. El término "heteroarilo" incluye los sistemas en los que el anillo heteroaromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, por ejemplo, si el anillo heteroaromático se fusiona a "arilo" o "heterociclilo" por medio de cualquier miembro de anillo deseado del radical heteroarilo. La unión a la estructura básica de la fórmula (I) se puede llevar a cabo por medio de cualquier miembro de anillo del grupo heteroarilo, con la condición de que aparezca químicamente sensible, en donde se prefiere la unión por medio de los átomos de carbono.

"Heteroarilo" representa, sin considerar las sustituciones adicionales, por ejemplo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-ilo, 1-o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-ilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, imidazolilo, triazinilo, ftalazinilo, indolizínilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo o acridinilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente. De esta manera, el heteroarilo insustituido, por ejemplo, también puede representar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-ilo, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)-fenilo, o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ó -7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo ó 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Se prefiere que para "heteroarilo", de acuerdo con "Het¹", represente un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C y 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono- di- o trisustituido por Hal, $(\text{CH}_2)_p\text{OY}$, R^4 , $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^4$, =O, COOY , NY_2 , NYCOY y/o CN. Se prefiere particularmente que "Het¹"

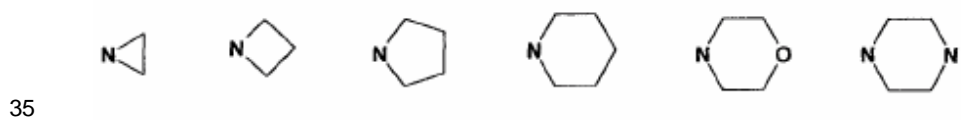
represente heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de C y 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(CH_2)_pOY$, A y/o =O, muy particularmente, de preferencia heteroarilo, el cual es insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(CH_2)_pOY$, A y/o =O, seleccionado del grupo:



Se da más preferencia a tiazol, el cual es insustituido o mono- o disustituido por $(CH_2)_pOY$ o A. Además, se da más preferencia a piridina, piridazina o pirazol, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o disustituido por $(CH_2)_pOY$ o A.

El término "heterociclo" de acuerdo con la invención, representa un sistema mono- o policíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de anillo, de preferencia 3 -14 átomos de anillo, particularmente de preferencia 3-10 átomos de anillo, que comprende átomos de C y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, en donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado o mono- o poliinsaturado. Ejemplos de los heterociclos apropiados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo.

En una modalidad de la invención, "Het²" es un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C y 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o monosustituido por A. Se prefiere que "Het²" represente un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2, 3, 4 ó 5 átomos de C y 1 ó 2 átomos de N y/u O, los cuales pueden ser insustituidos o monosustituidos por A, muy particularmente, de preferencia, un heterociclo que es insustituido o monosustituido por A, seleccionado del grupo:



El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal", de acuerdo con la invención, representa

uno o más átomos de flúor (F), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Los términos “dihalógeno”, “trihalógeno” y “perhalógeno” se relacionan con dos, tres o cuatro sustituyentes, en donde cada sustituyente puede seleccionarse, independientemente entre sí, del grupo de F, Cl, Br o I. De preferencia, “halógeno” significa F, Cl o Br. F y Cl se prefieren particularmente, en particular si los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo, CF₃ y CF₃O).

5 De preferencia, el radical R¹ representa Het¹ o Ar, particularmente, de preferencia, Het¹.

Los radicales R², R³ representan, en particular, independientemente entre sí, Y o OY, o juntos también -O-(CH₂)_n-.

De preferencia, el radical R² representa Y o OY, particularmente de preferencia Y o OH, muy particularmente de preferencia Y, asimismo muy particularmente de preferencia OH, más preferentemente H.

10 De preferencia, el radical R³ representa Y o OY, particularmente de preferencia OY o A, muy particularmente de preferencia OY, más preferentemente OH.

El radical R⁴ representa, en particular, A o (CH₂)_nOA.

15 De preferencia, el radical L representa -CR²R³-, un enlace simple, -(CH₂)_n-, -CH(Hal)-, -C(Hal)₂-, -(CH₂)_nCH(OY)-, -(CH₂)_nCO-, -(CH₂)_nNH-, -(CH₂)_nCONY₂-, -NYCO-, -NHCO-NH-, -NR⁴CO-, -NYSO₂-, -C(=NR⁴)-, -C(=NCN)-, -CY(NY₂)-, -CY(CN)-, -CY(O-(CH₂)_nCN)-, -CY(Het²)- o -CY(O-(CH₂)_nHet²)-, de preferencia, particularmente -CR²R³-, muy particularmente de preferencia -CR²R³- en combinación con las modalidades mencionadas anteriormente de R² y/o R³.

El grupo -L-R1 se arregla de preferencia en la posición meta en la pirrolidina, piperidina o azepan.

De preferencia, el índice m representa 0, 1 ó 2, particularmente de preferencia 0 ó 1, muy particularmente de preferencia 1.

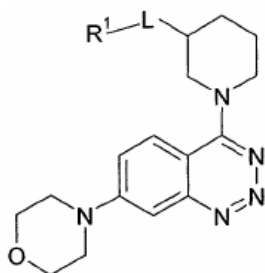
20 De preferencia el índice n representa 0, 1, 2, 3 ó 4, particularmente de preferencia 1, 2 ó 3. Por supuesto, los significados respectivos de “n” son independientes entre sí en los radicales de una fórmula de acuerdo con la invención.

De preferencia, el índice p representa 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, particularmente de preferencia 0, 1, 2 ó 3, muy particularmente de preferencia 0, 1 ó 2, más preferentemente 0 ó 1. Por supuesto, los significados respectivos de “n” son independientes entre sí en los radicales de una fórmula de acuerdo con la invención.

25 Por lo tanto, la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I), en la que por lo menos uno de estos radicales tiene uno de los significados indicados anteriormente. Los radicales que no se representan en mayor detalle en el contexto de una modalidad de la fórmula (I), sub-fórmula de la misma o cualquier residuo de la misma, se destinan para tener el significado indicado para la fórmula (I), como se describe en la presente, para alcanzar el objetivo de la invención. Esto significa que estos radicales pueden adoptar todos los significados asignados a ellos, como se describió anteriormente o a continuación, incluyendo cualquiera de las modalidades preferidas, sin ser restringido a las mismas, e independientemente de su ocurrencia en otro contexto particular. Por supuesto, en particular, cada modalidad de un cierto radical puede combinarse con cada modalidad de uno o más de otros radicales.

En una modalidad preferida de la presente invención, se proporcionan los derivados de morfolinobenzotriazina de la sub-fórmula (IA):

35



40

(IA)

en la que:

R¹ representa Het¹ o Ar;

R² representa Y o OY;

R³ representa OY o A;

5 R², R³ juntos también representan -O-(CH₂)_n-;

L representa -CR²R³-;

Y representa H o A;

A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

10 Ar representa fenilo que es insustituido o mono- o disustituido por Hal y/o (CH₂)_pOY;

Het¹ representa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2-8 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que pueden ser insustituidos o mono- o disustituidos por Hal, (CH₂)_pOY, A y/o =O;

Hal representa F, Cl, Br o I; y

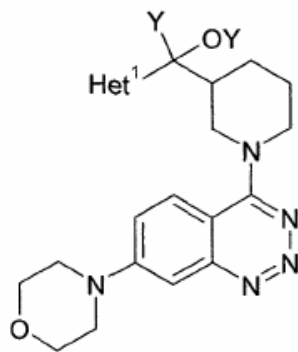
n, p, independientemente entre sí, representan 0, 1, 2, 3 ó 4,

15 y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos,

incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

En una modalidad muy particularmente muy preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de morfolinilbenzotriazina de la sub-fórmula (IB):

20



25

(IB)

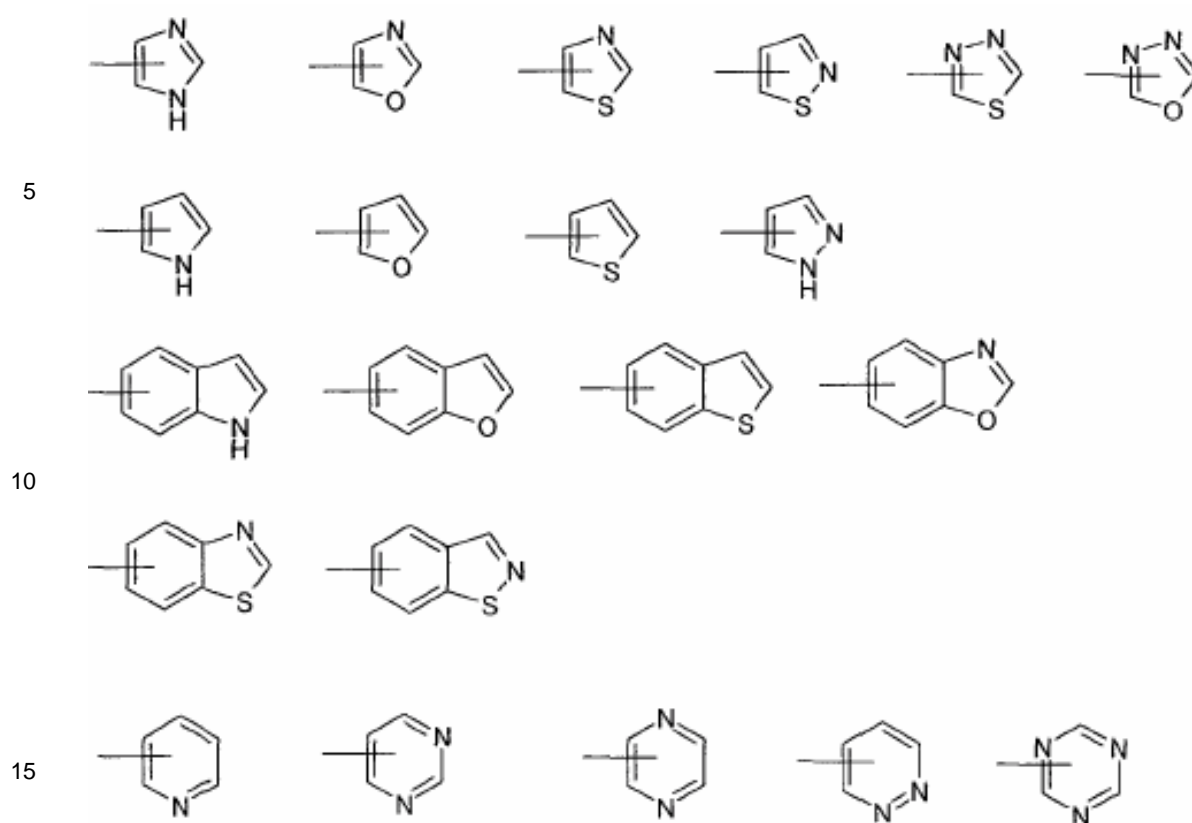
en la que:

Y representa H o A;

30 A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

Het¹ representa heteroarilo que es insustituido o mono- o disustituido por Hal, (CH₂)_pOY, A y/o =O, seleccionado del

grupo:



Hal representa F, Cl, Br o I; y

p representa 0, 1 ó 2,

y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos,

20 incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

Se da más preferencia a los compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB) que se esquematizan en la Tabla 1.

Tabla 1: Compuestos más preferidos de las fórmulas (I), (IA) y (IB) y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones.

ES 2 572 605 T3

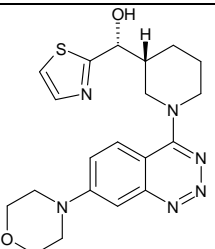
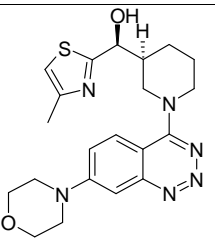
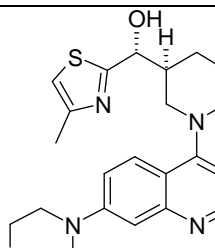
5

10

15

20

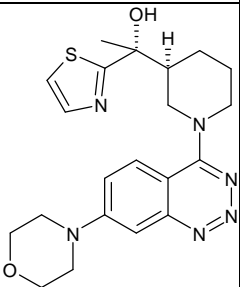
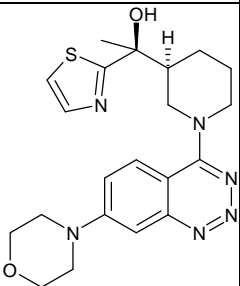
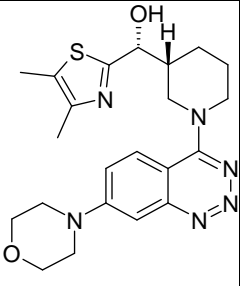
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC ₅₀ [μM]
1		(R)-[(S)-1-(7-Morfolin-4-il-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	7.97 (t, <i>J</i> = 9.1, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 3.3, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 3.3, 1H), 7.56 (dt, <i>J</i> = 19.8, 9.9, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.2, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 12.5, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 12.2, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 4H), 3.61 - 3.50 (m, 6H), 2.44 (dd, <i>J</i> = 14.3, 10.4, 1H), 1.99 (d, <i>J</i> = 9.4, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 4H).	< 0.1
2		(S)-[(R)-1-(7-Morfolin-4-il-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	7.77 (t, <i>J</i> = 4.9, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 11.9, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 11.6, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 12.0, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.34 (dt, <i>J</i> = 31.3, 15.6, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.15 - 2.96 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN- PK IC ₅₀ [μM]
5		(R)-[(R)-1-(7-morfolin-4-il-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	7.86 (t, $J = 4.9$, 1H), 7.74 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.66 (d, $J = 3.2$, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 9.3$, 1H), 6.38 (d, $J = 5.4$, 1H), 4.80 (t, $J = 5.6$, 1H), 4.34 (d, $J = 13.0$, 1H), 3.77 (dd, $J = 17.0$, 11.9, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 2.25 (dtt, $J = 10.2$, 7.1, 3.6, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.77 (dd, $J = 12.4$, 2.9, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.55 (ddd, $J = 24.1$, 12.1, 3.9, 1H)	< 0.1
15		(S)-(4-metil-tiazol-2-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-il-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.73 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 10.6$, 1H), 7.17 (t, $J = 10.6$, 1H), 6.29 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.71 (t, $J = 5.7$, 1H), 4.30 (t, $J = 14.1$, 2H), 3.77 (dd, $J = 16.9$, 11.9, 4H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 3.14 (ddd, $J = 24.6$, 13.5, 6.7, 2H), 2.36 (d, $J = 0.6$, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 12.5$, 2.9, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.53 (qd, $J = 12.0$, 3.9, 1H)	< 0.1
25		(R)-(4-metil-tiazol-2-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-il-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.71 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.3$, 2.5, 1H), 7.32 (t, $J = 10.2$, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 5.3$, 1H), 4.74 (t, $J = 5.4$, 1H), 4.40 (d, $J = 12.9$, 1H), 4.32 (d, $J = 12.9$, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 3.12 (dd, $J = 24.6$, 13.0, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 3.7$, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 2H)	< 0.1

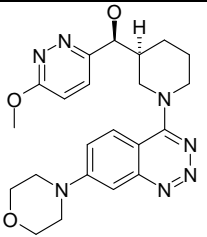
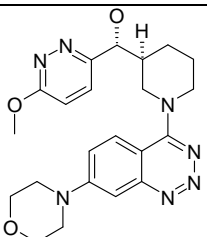
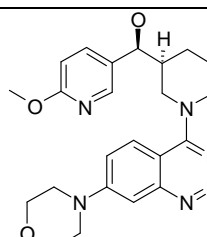
5

10

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC_{50} [μM]
6		(S)-(4-metil- tiazol-2-il)- [(R)-1-(7- morfolin-4- ilbenzo[d]-1,2,3- triazin-4-il)- piperidin-3-il]- metanol	7.71 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.4$, 2.6, 1H), 7.32 (t, $J = 10.6$, 1H), 7.17 (t, $J = 6.9$, 1H), 6.24 (d, $J = 5.3$, 1H), 4.74 (t, $J = 5.4$, 1H), 4.40 (d, $J = 13.0$, 1H), 4.32 (d, $J = 13.0$, 1H), 3.79 (dd, $J =$ 13.4, 8.7, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 3.12 (dd, $J = 24.1$, 12.6, 2H), 2.30 (d, $J = 0.7$, 3H), 2.18 (dd, $J = 5.2$, 3.7, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 2H)	< 0.1
7		(R)-(4-metil- tiazol-2-il)- [(R)-1-(7- morfolin-4- ilbenzo[d]-1,2,3- triazin-4-il)- piperidin-3-il]- metanol	7.73 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.19 (d, $J = 0.9$, 1H), 6.27 (dd, $J = 22.3$, 5.3, 1H), 4.71 (t, $J =$ 5.7, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 3.79 (dd, $J =$ 13.7, 9.1, 4H), 3.42 (dd, $J = 15.5$, 10.6, 4H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 0.6$, 3H), 2.17 (qd, $J =$ 10.5, 5.1, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 12.5$, 2.8, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.52 (ddd, $J = 24.0$, 12.0, 4.0, 1H)	< 0.1

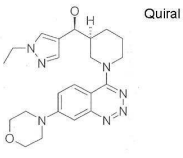
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC_{50} [μM]
5		(R)-1-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol	7.90 (d, J = 3.3, 1H), 7.59 (d, J = 3.3, 1H), 7.55 (d, J = 9.3, 1H), 7.46 (dd, J = 9.3, 2.6, 1H), 7.25 (d, J = 2.6, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.45 (d, J = 12.8, 1H), 3.99 (d, J = 13.0, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 2.99 (dd, J = 13.0, 11.6, 1H), 2.91 (td, J = 12.8, 2.5, 1H), 2.29 (tt, J = 11.6, 3.2, 1H), 2.04 (d, J = 12.2, 1H), 1.90 (dd, J = 8.6, 4.4, 1H), 1.66 (dt, J = 12.8, 3.9, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H)	< 0.1
15		(S)-1-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol	7.77 (dd, J = 13.1, 6.7, 1H), 7.70 (t, J = 14.6, 1H), 7.60 (t, J = 4.1, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.6, 1H), 6.05 (d, J = 13.1, 1H), 4.55 (t, J = 25.4, 1H), 4.36 (d, J = 12.5, 1H), 3.77 (dd, J = 17.0, 12.0, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 4H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 5H)	< 0.1
25		(R)-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-[(R)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.74 (t, J = 9.5, 1H), 7.49 (dt, J = 24.7, 12.4, 1H), 7.30 (d, J = 2.6, 1H), 6.15 (dd, J = 23.0, 4.8, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.29 (t, J = 16.3, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC_{50} [μM]
5		(S)-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.74 (t, $J = 9.7$, 1H), 7.50 (dt, $J = 13.0$, 6.5, 1H), 7.31 (d, $J = 2.6$, 1H), 6.18 (d, $J = 5.3$, 1H), 4.61 (t, $J = 5.8$, 1H), 4.31 (d, $J = 12.9$, 2H), 3.77 (dd, $J = 17.0$, 11.9, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 9.7$, 3.4, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.50 (qd, $J = 11.8$, 3.9, 1H)	< 0.1
10		(S)-(5-metil-tiazol-2-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol quiral	7.75 (t, $J = 8.8$, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.4$, 2.7, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.2$, 1H), 6.27 (d, $J = 5.3$, 1H), 4.69 (dd, $J = 12.0$, 6.3, 1H), 4.30 (dd, $J = 22.8$, 13.1, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.43 (dd, $J = 17.1$, 12.1, 4H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.42 (d, $J = 1.0$, 3H), 2.18 (dt, $J = 14.1$, 6.9, 3.5, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.59 (s, 1H)	< 0.1
15		(R)-(5-metil-tiazol-2-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol quiral	7.76 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.4$, 2.6, 1H), 7.48 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.29 (d, $J = 2.6$, 1H), 6.28 (d, $J = 5.3$, 1H), 4.68 (t, $J = 5.7$, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.42 (d, $J = 0.9$, 3H), 2.18 (d, $J = 6.4$, 1H), 1.85 (d, $J = 12.8$, 1H), 1.74 (d, $J = 13.2$, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.51 (dt, $J = 11.5$, 7.9, 1H)	< 0.1
20				
25				

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC_{50} [μM]
5		(S)-(6-metoxi-piridazin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.85 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.68 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.53 (dt, $J = 15.5$, 7.7, 1H), 7.31 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.25 (t, $J = 10.7$, 1H), 5.82 (dd, $J = 16.9$, 5.1, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.1$, 5.1, 1H), 4.46 (d, $J = 12.7$, 1H), 4.28 (d, $J = 13.1$, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.43-3.37 (s, 4H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 1H), 1.42 (dd, $J = 13.0$, 3.6, 1H), 1.33 (ddd, $J = 15.1$, 12.2, 4.1, 1H)	< 0.1
15		(R)-(6-metoxi-piridazin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.45 (dd, $J = 9.3$, 2.7, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 5.74 (d, $J = 5.1$, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 15.2$, 1H), 4.06 (d, $J = 11.9$, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.41 (dd, $J = 11.9$, 6.9, 4H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.1$, 11.2, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.84 (dt, $J = 30.0$, 13.4, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J = 24.9$, 12.5, 3.8, 1H)	< 0.1
25		(S)-(6-metoxi-piridin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 9.4$, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.4$, 2.7, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 5.46 (t, $J = 10.4$, 1H), 4.53 (d, $J = 12.9$, 1H), 4.38 (dd, $J = 8.1$, 4.6, 1H), 4.31 (d, $J = 13.0$, 1H), 3.84 (d, $J = 6.1$, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 5H), 3.45 - 3.39 (m, 5H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 1H)	< 0.1

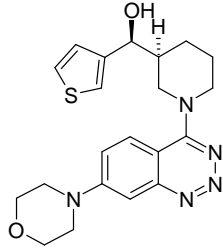
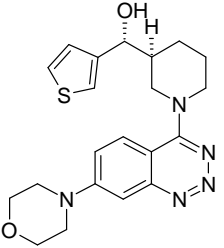
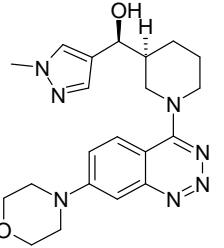
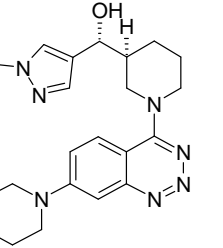


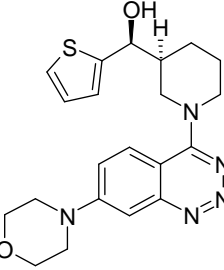
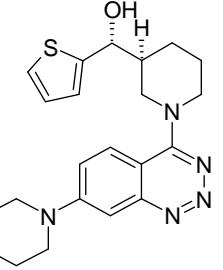
ES 2 572 605 T3

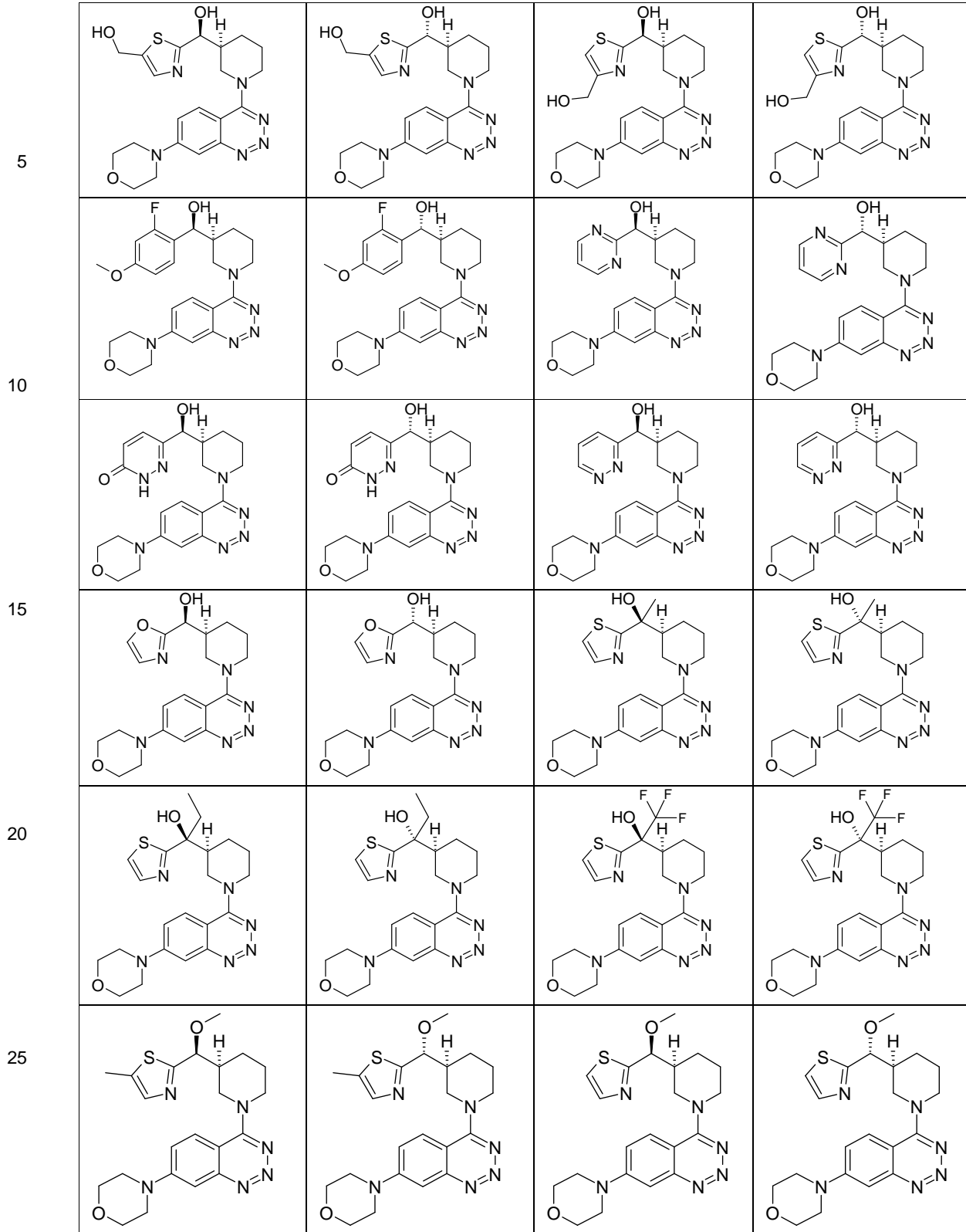
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC ₅₀ [μM]
5		(R)-(6-metoxi-piridin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	8.03 (t, <i>J</i> = 7.3, 1H), 7.69 (dt, <i>J</i> = 8.5, 2.6, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.6, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 4.6, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.7, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 13.0, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 11.5, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.41 - 3.36 (m, 4H), 3.09 (td, <i>J</i> = 12.9, 2.6, 1H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 13.0, 10.9, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (qd, <i>J</i> = 12.4, 3.8, 1H)	< 0.1
15		(S)-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)piperidin-3-il]-metanol	7.68 (d, <i>J</i> = 9.3, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 10.5, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 4.5, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.9, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 12.9, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.46 - 3.36 (m, 4H), 3.10 (td, <i>J</i> = 12.9, 2.7, 1H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 13.0, 10.8, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 7H)	< 0.1
20		(S)-(1-terbutil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	7.85 (t, <i>J</i> = 8.7, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.6, 1H), 7.53 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.9, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.7, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 17.0, 11.9, 4H), 3.48 - 3.36 (m, 4H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 13.6, 9H), 1.32 (ddd, <i>J</i> = 23.5, 12.6, 3.5, 1H)	< 0.1

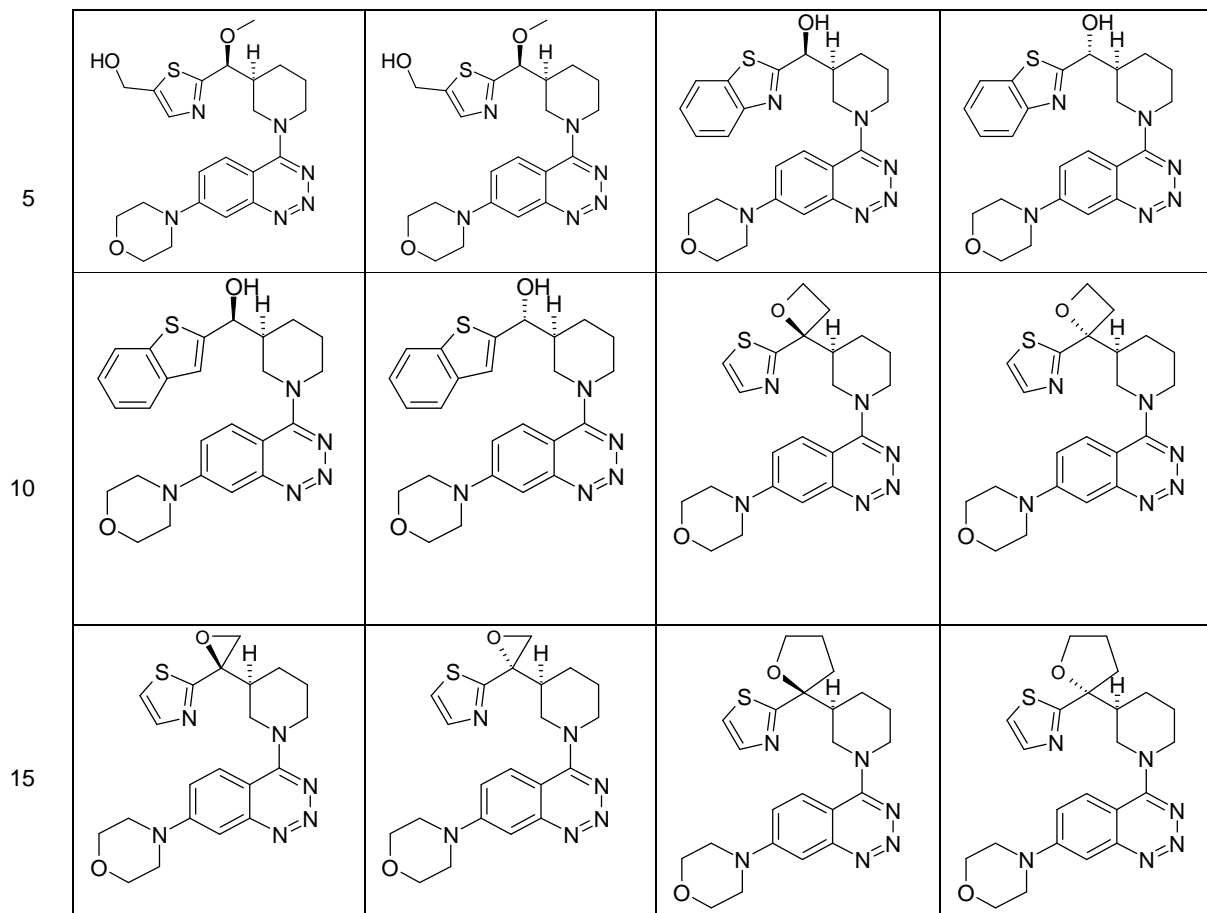
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ No. 1-11, 13 ¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ No. 12, 14-20	Unión ADN-PK IC ₅₀ [μM]
20		(S)-(1- etil-1H- pirazol-4- il)-[(S)-1- (7- morfolin-4- ilbenzo[d]- 1,2,3- triazin-4- il)- piperidin- 3-il]- metanol	7.83 (t, <i>J</i> = 12.7, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 5.08 (t, <i>J</i> = 9.7, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.6, 1H), 4.34 (dt, <i>J</i> = 12.9, 6.5, 2H), 4.08 (p, <i>J</i> = 7.5, 2H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 17.0, 12.0, 4H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 17.0, 12.1, 4H), 3.12 (ddd, <i>J</i> = 23.7, 13.4, 6.6, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 4H)	< 0.1

Los compuestos más preferidos adicionales de las fórmulas (I), (IA) y (IB) se representan en las Tablas 2-4.

Tabla 2: Compuestos más preferidos adicionales de las fórmulas (I), (IA) y (IB) y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

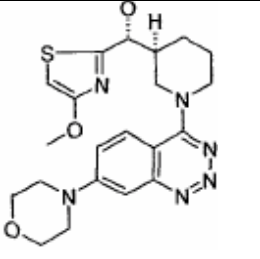
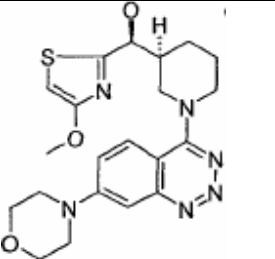
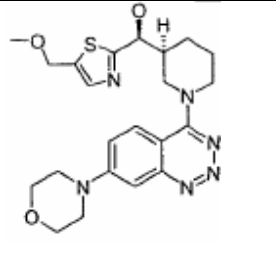
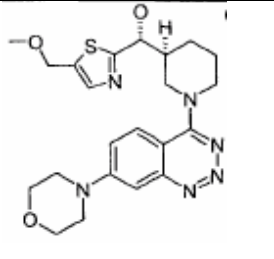
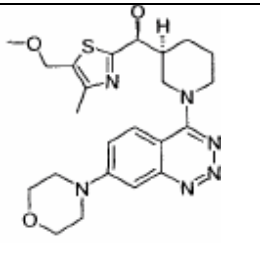
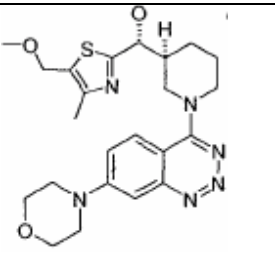
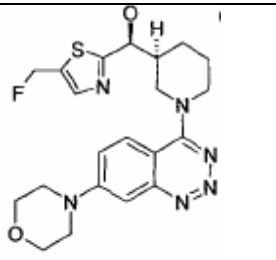
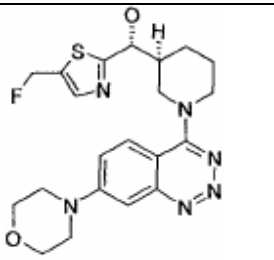
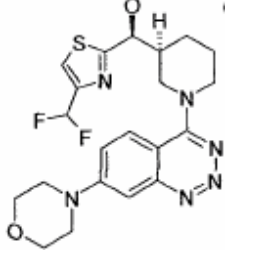
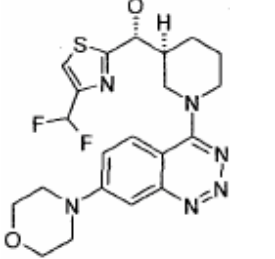
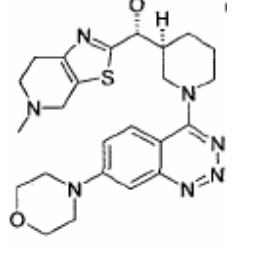
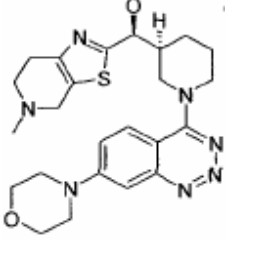
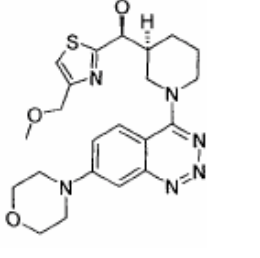
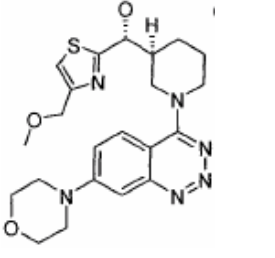
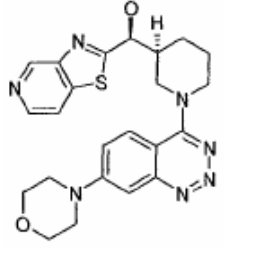
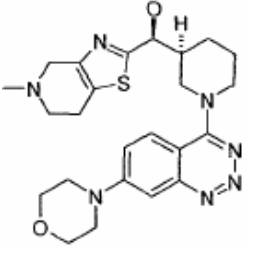
			
			





20 Tabla 3: Compuestos más preferidos adicionales de las fórmulas (I), (IA) y (IB) y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones. HPLC-MS (M+H)

25				
	quiral	quiral	quiral	
	(M+H) 424	(M+H) 452	(M+H) 438	

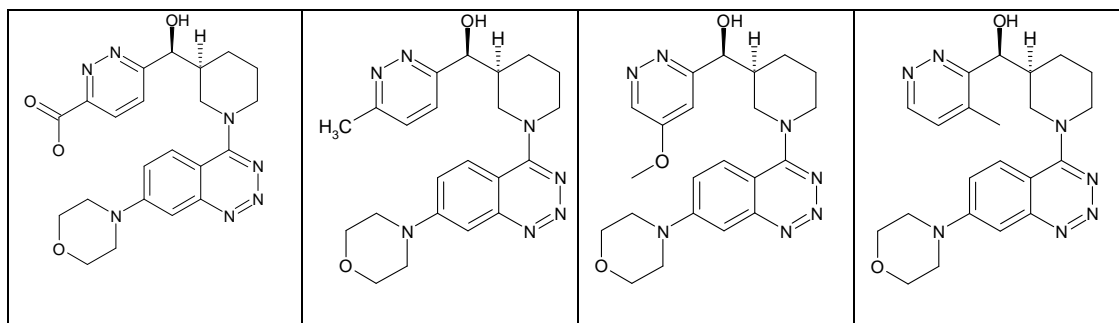
5	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>
	(M+H) 443	(M+H) 443	(M+H) 457	(M+H) 457
10	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>
	(M+H) 471	(M+H) 471	(M+H) 445	(M+H) 445
15	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>
	(M+H) 463	(M+H) 463	(M+H) 482	(M+H) 482
20	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>	 <p>quiral</p>

	(M+H) 457	(M+H) 457		
5				
10				

Tabla 4: Análogos de piridazina más preferidos adicionales de las fórmulas (I), (IA) y (IB) y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

15				
20				
25				

5



10 Los compuestos de la fórmula (I) y también los materiales iniciadores para su preparación, se preparan por los métodos conocidos *per se*, como se describen en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándares, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y/o son conocidos por los experimentados en la técnica, y bajo las condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para tales reacciones. También puede hacerse uso en la presente de las variantes conocidas *per se*, las cuales no se mencionan en la presente en mayor detalle.

15 Dependiendo de las condiciones de reacción usadas, el tiempo de reacción está entre unos cuantos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre -70°C y 150°C, normalmente entren -50°C y 100°C, particularmente de preferencia entre -10°C y 70°C.

20 La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte y, en general, en presencia de un agente aglomerante ácido, de preferencia una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina, quinolina, piperidina o dietanolamina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal de un ácido débil de los metales alcalino o alcalinotérreos, de preferencia, de potasio, sodio, calcio o cesio. Las bases apropiadas son óxidos metálicos, tales como, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxidos de metal alcalino (que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio) y alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio).

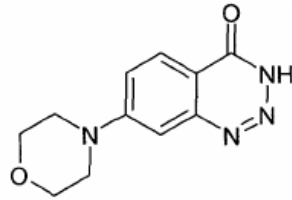
25 Los solventes inertes apropiados son, *inter alia*, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglimo); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de tales solventes. Se da preferencia particular a DMF, metanol, diclorometano, THF, ácido acético y acetonitrilo.

35 El proceso y la elaboración subsecuente de la mezcla de reacción pueden llevarse a cabo básicamente como una reacción por lotes o en un procedimiento de reacción continuo. El procedimiento de reacción continuo comprende, por ejemplo, la reacción en un reactor hervidor agitado, una cascada de hervidor agitado, un reactor de circuito o de flujo cruzado, un tubo de flujo o un microrreactor. Las mezclas de reacción se elaboran opcionalmente, conforme sea necesario, por filtración a través de fases sólidas, cromatografía, separación entre fases inmiscibles (por ejemplo, extracción), adsorción sobre soportes sólidos, remoción de solventes y/o mezclas azeotrópicas por destilación, 40 destilación selectiva, sublimación, cristalización, co-cristalización o por nanofiltración sobre membranas.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar los compuestos de las fórmulas (II) y (III). De esta manera, la presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), sub-fórmulas de los mismos y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, que tienen las siguientes etapas.

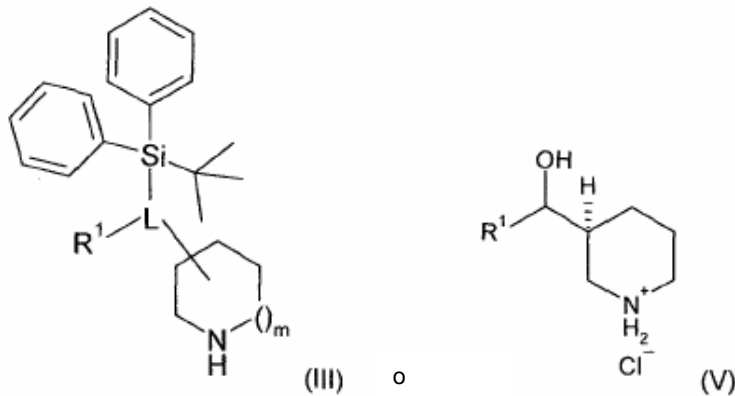
45

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (II):



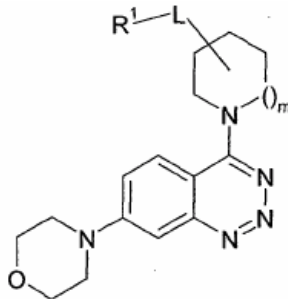
5 (II)

en donde el compuesto de la fórmula (III) o (V):



10

15 en la que R^1 , L y m tienen el significado indicado anteriormente,
para dar los compuestos de la fórmula (I):



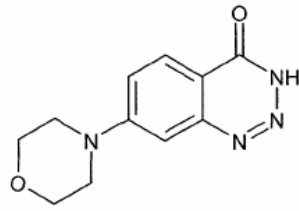
20

en la que R^1 , L y m tienen el significado indicado anteriormente,
y opcionalmente

25 (b) conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (I) en una de sus sales.

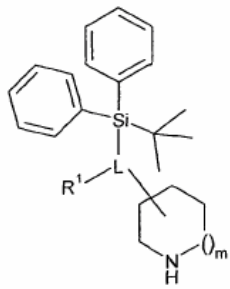
Para los propósitos de la invención, por supuesto, un radical puede adoptar todos los significados dados anteriormente en la descripción para el radical correspondiente con referencia al "significado indicado anteriormente" sin una especificación más detallada de la misma.

30 También se describen compuestos intermedios de las fórmulas (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VIA), (VIB), (VIC) y/o (VID):

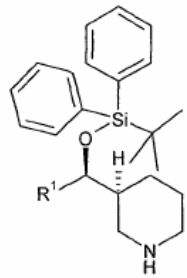


(II)

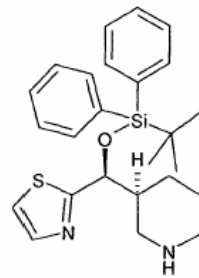
5



(III)

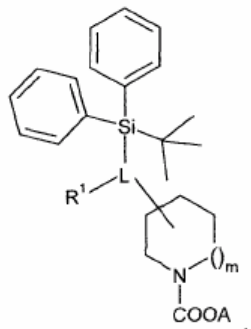


(IIIA)

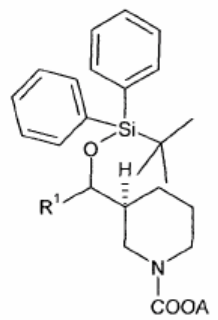


(IIIB)

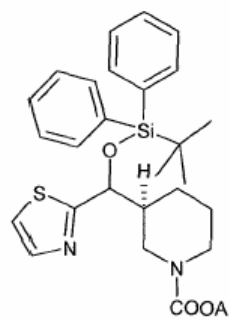
10



(IV)

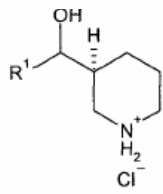


(IVA)

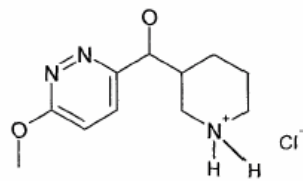


(IVB)

15

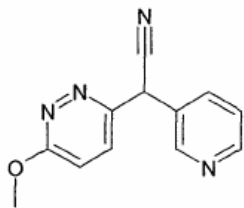


(V)

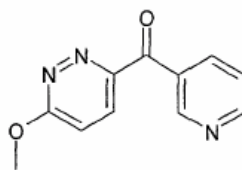


(VA)

20

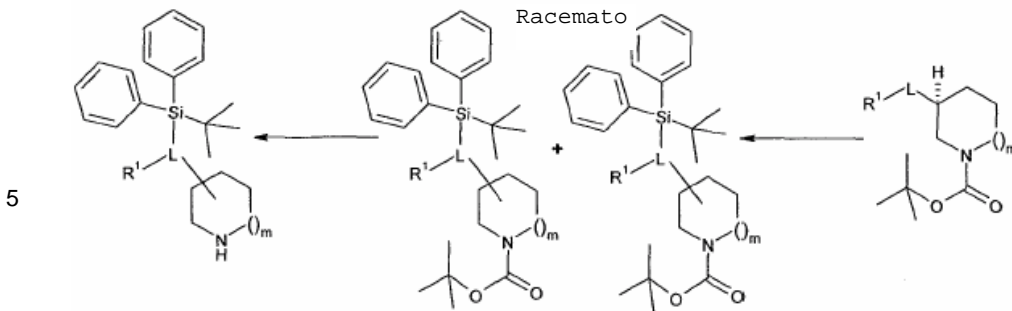


(VIA)



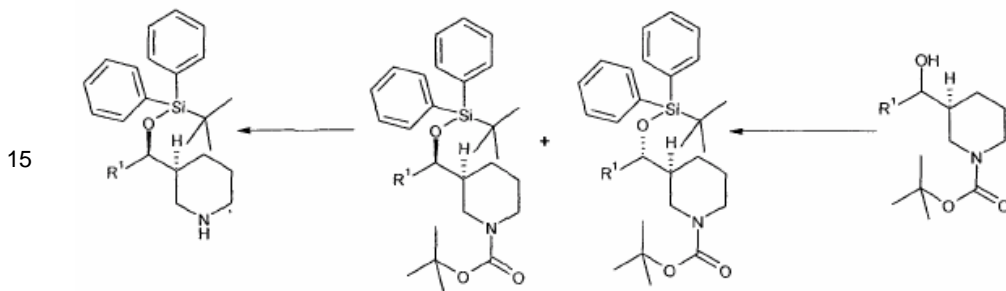
(VIB)

25



en la que R^1 , L y m tienen el significado indicado anteriormente.

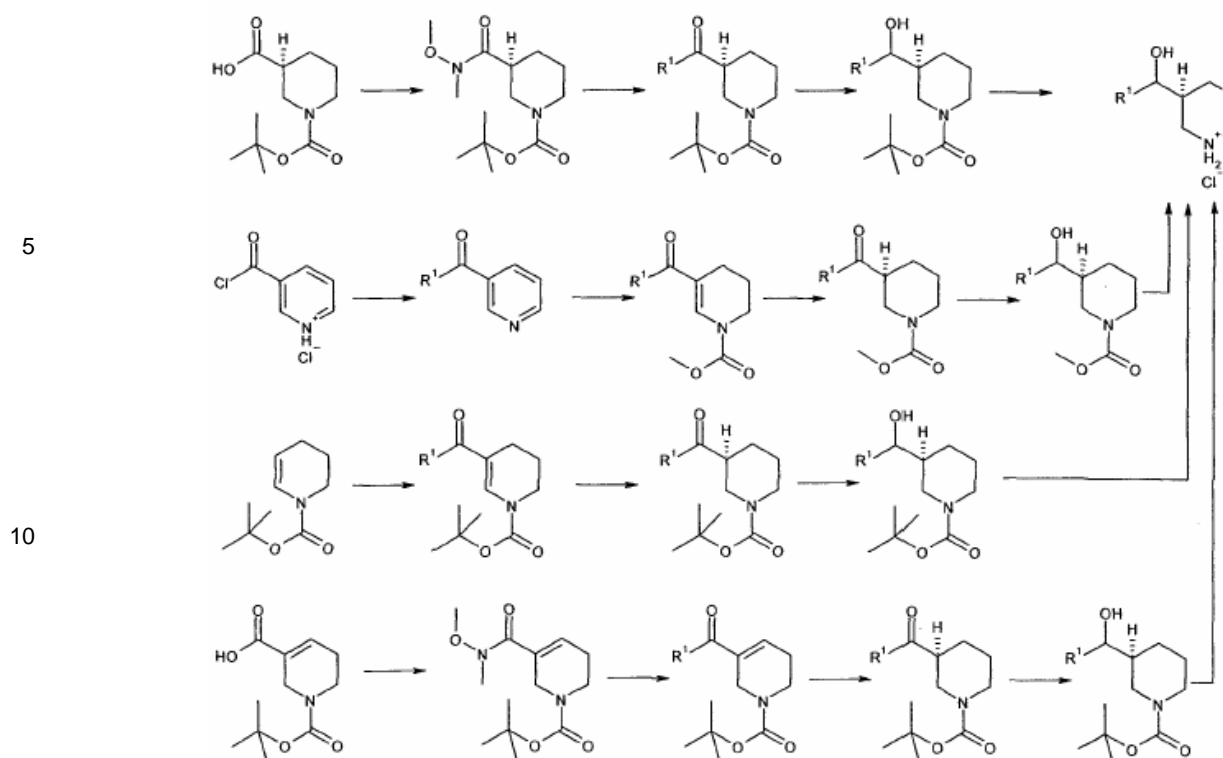
10 También se describe un proceso para la preparación de los compuestos intermediarios de las fórmulas (IIIA) y/o (IVA) y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, que sigue una, más o todas las etapas del siguiente esquema de reacción genérico:



en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente.

20 En un proceso análogo, se preparan los compuestos intermediarios de las fórmulas (IIIB) y/o (IVB) y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

Se describe un proceso para la preparación de bloques de construcción de piperidina quiral de la fórmula (V) y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, que sigue una, más o todas las etapas del siguiente esquema de reacción genérico:



15 en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente.

En general, los compuestos iniciadores son conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse por los métodos conocidos *per se*. Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (III A), (III B), (IV), (IV A), (IV B) y (V) pueden prepararse por los métodos conocidos. Si se desea, los materiales iniciadores pueden formarse *in situ*, de modo que no sean aislados de la mezcla de reacción, sino que en vez de esto se convierten inmediatamente además en los compuestos de acuerdo con la invención. Asimismo, es posible llevar a cabo la reacción por etapas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden derivarse de varios ácidos y bases orgánicas e inorgánicas por los procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y las sub-fórmulas de los mismos, se preparan, para la mayoría de los casos, por los métodos convencionales. Si los compuestos contienen un grupo carboxilo, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada, para dar la sal de adición básica correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxido de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio) y varias bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Una base de la fórmula (I) y las sub-fórmulas de las mismas, puede convertirse en la sal de adición ácida asociada usando un ácido, por ejemplo, por la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, etanol, con evaporación subsecuente. Los ácidos apropiados para esta reacción son, en particular, las que dan sales fisiológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, haluros de hidrógeno (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno), otros ácidos minerales y las sales correspondientes de los mismos (por ejemplo, sulfato, nitrato o fosfato y similares), alquil- y monoarilsulfonatos (por ejemplo, etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato) y otros ácidos orgánicos y las sales correspondientes de los mismos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares). Las sales con los ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo, picratos, pueden usarse para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la fórmula (I).

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en

el presente contexto, significa un compuesto activo que comprende un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el compuesto activo, comparado con la forma libre del compuesto activo. La forma salina farmacéuticamente aceptable del compuesto activo, también puede proporcionar este compuesto activo por primera vez, con una propiedad farmacocinética deseada y pueden tener incluso una influencia positiva sobre la farmacocinética de este compuesto activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de acuerdo con la invención, pueden ser quirales debido a su estructura molecular y, por lo tanto, se pueden presentar en varias formas enantioméricas. Por lo tanto, pueden estar en la forma racémica u ópticamente activa. Dado que puede diferir la eficacia farmacéutica de los racematos o los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I), puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso el intermediario, pueden separarse en los compuestos enantioméricos por medidas químicas o físicas conocidas por la persona experimentada en la técnica o ya empleados como tales en la síntesis.

De manera sorprendente, se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención causan una inhibición específica de las proteínas serina/treonina cinasas. Por lo tanto, la invención se relaciona además con los compuestos de la fórmula y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la inhibición de las proteínas serina/treonina cinasas, de preferencia PIKK y/o ATM, particularmente de preferencia ADN-PK, muy preferentemente para la inhibición de las proteínas serina/treonina cinasas mencionadas anteriormente *in vitro*. El término "inhibición" se relaciona con cualquier reducción en la actividad, que se basa en la acción de los compuestos específicos de acuerdo con la invención, en la que los últimos son capaces de interactuar con la molécula blanco, de tal manera que se hace posible el reconocimiento, la unión y el bloqueo. Los compuestos se distinguen por una alta afinidad a por lo menos una proteína serina/treonina cinasas, asegurando una unión confiable y, de preferencia, un bloqueo completo de la actividad de cinasa. De preferencia, los compuestos son particularmente monoespecíficos para garantizar el reconocimiento exclusivo y directo de la cinasa seleccionada. El término "reconocimiento" se relaciona en la presente con cualquier tipo de interacción entre el compuesto y tales moléculas blanco, en particular enlaces covalentes o no covalentes, tales como, por ejemplo, un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, atracción iónica, enlaces de hidrógeno, interacciones de ligando/receptor, pares de bases de nucleótidos o interacciones entre el sitio de unión de epítipo y anticuerpo.

Los compuestos de acuerdo con la invención exhiben una actividad biológica ventajosa, la cual puede demostrarse en las pruebas descritas en la presente, tales como, por ejemplos, pruebas a base de enzimas. La medición de la actividad de cinasa es una técnica que es bien conocida por una persona experimentada en la técnica. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad de cinasa usando sustratos, por ejemplo, histona (Alessi et al. (1996) FEBS Lett. 399(3): 333) o la proteína mielina básica, se describen en la literatura (Campos-González & Glenney (1992) JBC 267: 14535). Varios sistemas de prueba están disponibles para la identificación de los inhibidores de cinasa. En la prueba de proximidad de centelleo (Sorg et al. (2002) J Biomolecular Screening 7: 11) y la prueba de placa instantánea, la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato, se miden usando ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una disminución de la señal radioactiva, o ninguna de éstas. Además, las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia resuelta con el tiempo, homogénea (HTR-FRET) y polarización por fluorescencia (FP) son útiles como métodos de prueba (Sills et al. (2002) J Biomolecular Screening 191). Otros métodos de ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-ABs). El fosfo-AB une solamente el sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado de peroxidasa.

El uso mencionado anteriormente de los compuestos se puede llevar a cabo en los modelos *in vitro*. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención, puede determinarse por las pruebas *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula se incuba con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones, durante un periodo de tiempo que es suficiente, para permitir que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la proliferación celular, la viabilidad o migración celular, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para la prueba *in vitro*, pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Después se determina la cantidad de las células que permanecen después del tratamiento. El uso *in vitro* se lleva a cabo, en particular, sobre muestras de especies de mamíferos que están sufriendo de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunes y/o procesos de envejecimiento patogénicos. El huésped o el paciente pueden pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, en particular humanos, pero también roedores (que incluyen ratones, ratas y hámsteres), conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La prueba de una pluralidad de compuestos específicos permite la selección del compuesto activo, el cual parece el más apropiado para el tratamiento del paciente. La dosis *in vivo* del compuesto seleccionado se iguala ventajosamente con la susceptibilidad de la cinasa y/o la gravedad de la enfermedad del paciente, tomando en cuenta los datos *in vitro*, como resultado de lo cual se aumenta notablemente la eficacia terapéutica. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficientemente considerable para reducir la población celular indeseada en el tejido blanco, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. La siguiente enseñanza de la invención y las modalidades de la misma se relacionan con el uso de los compuestos de la fórmula (I), para la preparación de un medicamento para la profilaxis, terapia y/o control del progreso que es válido y puede aplicarse sin restricciones al uso de los compuestos para la inhibición de la actividad de cinasa, si parece apropiada.

En general, el tratamiento se continúa hasta que se ha alcanzado una reducción considerable, por ejemplo, por lo menos aproximadamente una reducción de 50% de la carga celular, y puede continuarse hasta que se detectan esencialmente no más células indeseadas en el cuerpo. En las pruebas de este tipo, los compuestos de acuerdo con la invención, exhiben y causan un efecto de inhibición, el cual se documenta usualmente por los valores IC_{50} en un intervalo apropiado, preferentemente en el intervalo micromolar y, más preferentemente, en el intervalo nanomolar. La cinasa se inhibe, en particular, al grado de 50% si la concentración de los compuestos es menor de 1 μM , de preferencia igual a, o menor que, 0.5 μM , particularmente de preferencia menor que 0.1 μM . Esta concentración se denomina el valor IC_{50} .

La invención también se relaciona con un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o las sub-fórmulas del mismo y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones. La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como compuesto activo, una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o las sub-fórmulas del mismo y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, junto con los auxiliares tolerados farmacéuticamente.

Un "medicamento", "fármaco" y una "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" en la presente, es cualquier composición que puede emplearse en la profilaxis, terapia, control del progreso o tratamiento posterior del paciente que, por lo menos temporalmente, exhibe una modificación patogénica de la afección global o la afección de las partes individuales del organismo del paciente, de preferencia como consecuencia de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunes y/o procesos de envejecimiento acelerados, particularmente de preferencia como consecuencia de cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis.

Para aumentar la acción protectora o terapéutica de los compuestos de acuerdo con la invención, pueden adicionarse adyuvantes tolerados farmacéuticamente. Para los propósitos de la invención, cualquier sustancia que facilite, mejore o modifique un efecto con los compuestos de acuerdo con la invención, es un "adyuvante". Los adyuvantes conocidos son, por ejemplo, compuestos de aluminio, tales como, por ejemplo, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tales como, por ejemplo, QS 21, dipéptido de muramilo o tripéptido de muramilo, proteínas, tales como, por ejemplo, gama-interferón o TNF, MF 59, fosfatidilcolina, escualeno o polioles. Asimismo, la co-aplicación de albúmina de huevo en el adyuvante completo de Freund puede causar un aumento en la inmunidad mediada por células y, de esta manera, soportar la acción de neutralizar los anticuerpos formados. Además, el ADN, el cual tiene una propiedad inmunoestimulante, o que codifica una proteína con un efecto adyuvante, tal como, por ejemplo, una citosina, puede aplicarse en paralelo o en una construcción.

La introducción de la composición farmacéutica en una célula u organismo puede llevarse a cabo de acuerdo con la invención, de cualquier manera que permita que las cinasas sean puestas en contacto con los compuestos presentes en la composición, como consecuencia de lo cual se induce una respuesta. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oral, transdérmica, transmucosal, transuretral, vaginal, rectal, pulmonar, enteral y/o parenteralmente. El tipo de administración seleccionado depende de la indicación, la dosis a ser administrada, los parámetros específicos del individuo, etc. En particular, los diferentes tipos de administración facilitan la terapia de sitio específico, la cual minimiza los efectos secundarios y reduce la dosis de compuesto activo. Las inyecciones muy particularmente preferidas son la inyección intradérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La administración puede llevarse a cabo, por ejemplo, con la ayuda de las llamadas pistolas de vacunación, por medio de jeringas. También es posible preparar la sustancia como un aerosol, el cual se inhala por el organismo, de preferencia un paciente humano.

Las formas de administración de la composición farmacéutica se preparan correspondiendo al tipo de administración deseado en una dosificación apropiada y de una manera conocida *per se*, usando los vehículos y/o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y los auxiliares empleados usualmente. De esta manera, los excipientes farmacéuticamente

aceptables conocidos por la persona experimentada en la técnica, pueden formar básicamente parte de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la cantidad de material excipiente que se combina con el compuesto activo para preparar una sola dosis varía dependiendo del individuo que es tratado y el tipo de administración. Estos aditivos farmacéuticamente tolerados incluyen sales, amortiguadores, rellenos, estabilizadores, agentes
5 acomplejantes, antioxidantes, solventes, aglomerantes, recubrimientos de comprimidos, saborizantes, colorantes, conservadores, ajustadores y similares. Ejemplos de los excipientes de este tipo son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicol, polietilenglicol, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como, por ejemplo, lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

La formulación farmacéutica puede estar en la forma de un comprimido, comprimido de película, gragea, pastilla, cápsula, píldora, polvo, gránulos, jarabe, jugo, gotas, solución, dispersión, suspensión, supositorio, emulsión, implante, crema, gel, ungüento, pasta, loción, suero, aceite, atomización, aerosol, adhesivo, yeso o vendaje. Las formas de administración oral que se preparan son preferentemente comprimidos, comprimidos de película, pastillas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, jarabes, jugos, gotas, soluciones, dispersiones o suspensiones – que incluyen una forma de depósito. Además, las formas de medicamentos parenterales, tales como, por ejemplo, supositorios, suspensiones,
10 emulsiones, implante o soluciones, deberían considerarse, de preferencia, las soluciones aceitosas o acuosas. Para la aplicación tópica, el compuesto activo de medicamento se formula de una manera convencional, con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, y opcionalmente, auxiliares adicionales, tales como, por ejemplo, humectantes, para dar las formulaciones sólidas que pueden aplicarse a la piel, tales como, por ejemplo, cremas, geles, ungüentos, pastas, polvos o emulsiones, o para dar las formulaciones líquidas que pueden aplicarse a la piel, tal como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, lociones, sueros, aceites, atomizaciones o aerosoles. La composición farmacéutica está preferentemente en la forma de una solución de inyección. Para la preparación de la solución de inyección, pueden usarse medios acuosos, tales como, por ejemplo, agua destilada o soluciones salinas fisiológicas, en donde las últimas incluyen sales de adición ácidas o básicas. La composición farmacéutica también puede ser en la forma de una composición sólida, por ejemplo, en el estado liofilizado, y después
15 pueden prepararse antes del uso mediante la adición de un agente de disolución, tal como, por ejemplo, agua destilada. La persona experimentada en la técnica está familiarizada con los principios básicos de la preparación de liofilizados.

La concentración del compuesto activo en la formulación puede ser de 0.1 a 100 por ciento en peso. Es crucial que la composición farmacéutica comprenda, como compuesto activo, una cantidad efectiva del compuesto junto con los auxiliares farmacéuticamente tolerados. Los términos “cantidad efectiva” o “dosis efectiva” se usan de manera intercambiable en la presente, y representan una cantidad del compuesto farmacéuticamente activo que tiene una acción profiláctica o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o cambio patológico en la célula, tejido, órgano o mamífero. Una “acción profiláctica” previene el brote de una enfermedad o incluso de una infección con un patógeno después del ingreso de representantes individuales, de tal manera que la expansión subsecuente de la misma se reduce ampliamente o incluso se desactiva completamente. Una “acción profiláctica” también incluye un aumento en la función patológica normal. La profilaxis es aconsejable, en particular, si un individuo tiene predisposiciones para el inicio de las enfermedades mencionadas anteriormente, tales como, por ejemplo, una historia familiar, un defecto de gen o una enfermedad sobrevivida recientemente. Una “acción terapéuticamente relevante” libera una parte o todo de uno, más de uno o todos síntomas de la enfermedad o resulta en la reversión parcial o completa de uno, más de uno o todos los parámetros fisiológicos o bioquímicos que se asocian con, o se involucran causalmente en la enfermedad o cambio patológico en el estado normal. El control del progreso también se toma como un tipo de tratamiento terapéutico si los compuestos se administran a ciertos intervalos de tiempo, por ejemplo para eliminar completamente los síntomas de una enfermedad. La dosis o el intervalo de dosis respectivo para la administración de los compuestos de acuerdo con la invención, es suficientemente grande para lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado de inducción de una respuesta biológica o médica. En general, la dosis variará con la edad, la constitución y el género del paciente y será
20 tomada en cuenta la gravedad de la enfermedad. Por supuesto, la dosis específica, la frecuencia y la duración de la administración son, además, dependientes de una multiplicidad de factores, tales como, por ejemplo, la capacidad de dirección y unión de los compuestos, los hábitos de alimentación del individuo a ser tratado, el tipo de administración, la velocidad de excreción y la combinación con otros fármacos. La dosis individual puede ajustarse con respecto a la enfermedad primaria y también con respecto a la ocurrencia de cualesquiera complicaciones. La dosis precisa puede establecerse por una persona experimentada usando los medios y métodos conocidos. La enseñanza de la invención es válida y puede aplicarse sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (II), si parece apropiada.

En una modalidad de la invención, los compuestos se administran en una dosis de 0.01 mg a 1 g por unidad de dosificación, de preferencia entre 1 a 700 mg, particularmente de preferencia de 5 a 100 mg. La dosis diaria es, en particular, entre 0.02 y 100 mg/kg de peso corporal.
25

Para apoyar el efecto médico, la composición farmacéutica, en una modalidad de la invención, también puede

comprender uno o más compuestos activos adicionales, en donde es concebible la administración simultánea o sucesiva. El efecto terapéutico de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede consistir, por ejemplo, en algunos agentes anti-cáncer que tienen una mejor acción a través de la inhibición de ADN-PK como un efecto secundario deseado o siendo reducido el número de efectos secundarios de estos medicamentos mediante la reducción de la dosis.

En una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se combina con un agente anticáncer. Como se usa en la presente, el término "agente anticáncer" se relaciona con cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis, con el propósito de tratamiento del cáncer. De preferencia, el agente anticáncer se selecciona particularmente del grupo que comprende citosinas, quimiocinas, agentes pro-apoptóticos, interferones, compuestos radioactivos, moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, inhibidores de fenil-proteína transferasa e inhibidores de angiogénesis o combinaciones de los mismos. Se prefiere que el agente anticáncer modifique, en particular reduzca, el metabolismo de ácidos nucleicos y/o proteínas, la división celular, la replicación de ADN, la biosíntesis de purina, pirimidina y/o aminoácidos, la expresión génica, el procesamiento de ARNm, la síntesis de proteínas, apoptosis o combinaciones de los mismos.

La invención también puede practicarse como un kit que comprende los compuestos de acuerdo con la invención. El kit consiste de empaques separados de (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo mezclas de las mismas en todas las relaciones, y (b) una cantidad efectiva de un compuesto activo adicional. El kit comprende recipientes apropiados, tales como, por ejemplo, cajas o cartones, botellas individuales, bolsas o ampulas. Por ejemplo, el kit puede comprender ampulas separadas, que contienen cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y/o sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de un compuesto activo de medicamento adicional en la forma disuelta o liofilizada. El kit de la invención también puede contener un artículo que contiene instrucciones escritas o apunta al usuario hacia las instrucciones escritas que explican el manejo de los compuestos de la invención.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, se usan para la profilaxis, terapia y/o control de progreso de la enfermedad, las cuales son causadas, promovidas y/o expandidas por la actividad de la proteína serina/treonina cinasas. Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para la profilaxis, terapia y/o control del progreso de las enfermedades, las cuales son causadas, promovidas y/o expandidas por la actividad de la proteína serina/treonina cinasas. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, son apropiadas para el uso en la profilaxis, terapia y/o control del progreso de las enfermedades, las cuales son causadas, promovidas y/o expandidas por la actividad de la proteína serina/treonina cinasas. Para la identificación de una ruta de señalización correspondiente y para detectar las instrucciones entre las diferentes rutas de señalización, se han desarrollado modelos o sistemas de modelos apropiados, por ejemplo, modelos de cultivo celular (Khwaja et al. (1997) EMBO 16: 2783) y modelos de animales transgénicos (White et al. (2001) Oncogene 20: 7064). Para determinar ciertas etapas en la cascada de señalización, pueden usarse compuestos de interacción para modular la señal (Stephens et al. (2000) Biochemical J 351: 95). Además, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse como reactivos para probar las rutas de señalización dependientes de cinasa en modelos animales y/o cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud. Como se describe en la presente, estas rutas de señalización son relevantes para varias enfermedades. Por lo tanto, los compuestos, de acuerdo con la invención, son útiles en la profilaxis, terapia y/o control del progreso de las enfermedades, las cuales son dependientes de las rutas de señalización con participación por la proteína serina/treonina cinasas.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, son apropiadas para el uso en la profilaxis, terapia y/o control del progreso de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, y/o enfermedades inmunes, en particular cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, también son apropiadas para el uso en la disminución de los procesos de envejecimiento, en donde la disminución se lleva a cabo con referencia a la comparación del intervalo de vida del huésped tratado o las células, cultivo celular, tejidos o sus órganos, con los controles y/o estadísticas positivas o negativas correspondientes.

En particular, el tumor se selecciona del grupo de enfermedades del epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, cabeza, cuello, esófago, cérvix, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, laringe, pulmón, piel, sangre y sistema inmune y/o el cáncer se selecciona del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin.

Una modalidad adicional de la presente invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con radioterapia y/o con por lo menos un compuesto activo adicional, de preferencia en combinación con radioterapia y/o un agente anticáncer. Los métodos de irradiación industriales que se usan clínicamente, incluyen, preferentemente, irradiación fotónica (clásica, radiación de rayos X/gama electromagnética, irradiación protónica, irradiación de iones pesados (carbono ionizado) e irradiación de neutrones, sin restringirse a éstas. Estas radioterapias y otras terapias de irradiación apropiadas, de acuerdo con la invención, se conocen por la persona experimentada en la técnica, tales como, por ejemplo, de Herrmann et al. (2006) *Klinische Strahlenbiologie [Clinical Radiation Biology]*, Elsevier Munich, 4ta. Edición, 67-68; Bhide & Nutting (2010) *BMC Medicine* 8: 25; Choi & Hung (2010) *Current Urology Reports* 11(3): 172. Como la aplicación más frecuente, se ha purificado técnicamente la irradiación fotónica por el método IMRT (radioterapia modulada por la intensidad) y los métodos de imagen (radioterapia conformacional tridimensional) en la planificación y desempeño de la irradiación para el enfoque más preciso posible. Los compuestos de acuerdo con la invención logran efectos sinérgicos en las quimioterapias e irradiaciones de cáncer existentes y/o restauran la eficacia de las quimioterapias e irradiaciones de cáncer existentes. La acción sinérgica de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia, se describe en la técnica previa (WO 2000/61186). De preferencia, los compuestos activos de medicamento adicionales son particularmente agentes quimioterapéuticos que inhiben la angiogénesis y, de esta manera, inhiben el crecimiento y la expansión de células tumorales. Ejemplos de los mismos son inhibidores del receptor VEGF, que comprenden ribozimas y antisentido, que se dirigen en los receptores VEGF, y angiostatina y endostatina. Ejemplos adicionales de los agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención, en general incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, epidofilotoxina, una enzima antineoplásica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazona, mitoxantrona o complejos de coordinación de platino. En otra modalidad, de preferencia, el agente anticáncer se selecciona particularmente del grupo de modulador del receptor de estrógeno, modulador del receptor de andrógeno, modulador del receptor retinoide, agente citotóxico, agente citostático, inhibidor de prenil-proteína transferasa e inhibidor de angiogénesis. Además, la enseñanza previa de la invención y sus modalidades, se relacionan con una composición farmacéutica que es válida y puede aplicarse sin restricciones a la segunda indicación médica, si parece apropiada. Una modalidad muy particularmente preferida, abarca los compuestos de acuerdo con la invención, en combinación con la radioterapia y/o un agente citostático.

Aún una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para la sensibilización de células cancerígenas a un agente anticáncer y/o radiación ionizante, con la condición de que la sensibilización no se lleve a cabo *in vivo* en el cuerpo humano o animal. La sensibilización se lleva a cabo *ex vivo* o *in vitro*, administrando los compuestos a las células, cultivos celulares, tejidos u órganos, los cuales comprenden proteína serina/treonina cinasas. El uso *ex vivo* se usa, en particular, en el caso de las células animales, las cuales se originan de un organismo animal que es afectado por una enfermedad, la cual se selecciona del grupo de cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis. Las células tratadas *ex vivo* pueden continuar manteniéndose en el cultivo para investigaciones subsecuentes o transferirse en un animal, el cual puede ser el animal huésped u otro animal. La sensibilización *ex vivo* de acuerdo con la invención, es particularmente ventajosa para probar la acción específica de los compuestos, de modo que la dosis *in vivo* puede pre-ajustarse correspondientemente con la evaluación de estos datos *ex-vivo*. Como resultado de la misma, el efecto terapéutico se aumenta significativamente.

Además, la presente divulgación describe un método para la profilaxis, terapia y/o control del progreso de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunes y/o procesos de envejecimiento, en los que una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, tautómeros y/o estereoisómeros del mismo, incluyendo las mezclas del mismo en todas las relaciones, se administra a un paciente que va a ser tratado. Los pacientes preferidos, de acuerdo con la invención, son los humanos o animales, de preferencia, particularmente los humanos. Es conocido por la persona experimentada en la técnica de la presente, que se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención, los cuales, por supuesto, también pueden usarse como la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en varias dosis a un organismo, en particular un paciente humano. La cantidad efectiva y el tipo de administración pueden determinarse por la persona experimentada en la técnica por los experimentos de rutina. La enseñanza previa de la invención y sus modalidades son válidas y pueden aplicarse sin restricciones al método de tratamiento, si parece apropiado.

Todos éstos y los constituyentes o componentes adicionales, son familiares para la persona experimentada en la técnica y pueden experimentar una modalidad específica para la enseñanza de acuerdo con la invención en los experimentos de rutina. Todos los documentos citados en la descripción se destinan en la presente para incorporarse en su totalidad en la descripción de la presente invención como referencia.

5 Como parte de la invención presentada en la presente, se proporcionaron por primera vez nuevos compuestos de morfolinilbenzotriazina de la fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la invención controlan la proteína serina/treonina cinasas, en particular ADN-PK, con afinidad y/o selectivamente. Los compuestos de la fórmula (I) y sus derivados se distinguen por una alta especificidad y estabilidad, bajos costos de preparación y manejo fácil. Estas propiedades forman la base para un modo de acción reproducible, que incluyen la ausencia de reactividades cruzadas, y
10 la interacción confiable y segura con las estructuras blanco correspondientes. La invención también incluye los presentes compuestos (I) para la inhibición, regulación y/o modulación de la cascada de señalización de la proteína serina/treonina cinasas, en particular ADN-PK, y de esta manera, ofrece nuevas herramientas para la investigación y/o diagnóstico.

Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y el uso de estos compuestos para el tratamiento de los trastornos promovidos por la cinasa son, además, un método altamente prometedor para un
15 amplio espectro de terapias, permitiendo el alivio directo e inmediato de los síntomas a ser logrados en los humanos y animales. Esto es particularmente ventajoso para combatir efectivamente varias enfermedades, tales como cáncer, ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antineoplásicas. La participación clave por ADN-PK en los procesos de reparación de ADN y la evidencia de que los inhibidores de ADN-PK permite que las células de mamíferos lleguen a ser más sensibles a la radiación, permiten el uso terapéutico de ADN-PK o ADN-PK/ATM o inhibidores
20 específicos de ATM, como parte del tratamiento de, por ejemplo, tumores cancerígenos sólidos por radioterapia y/o quimioterapia dirigida a ADN-DSBs. Los compuestos de la fórmula (I), las sales, isómeros, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos de los mismos, son efectivos no sólo en el caso de tales imágenes de enfermedades clínicas, sino, asimismo, en el diagnóstico y terapia de todas las enfermedades en conjunto con la cascada de señalización de ADN-PK, en particular con respecto a la inhibición de la proliferación y migración celular. Además, los
25 inhibidores de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades retrovirales por supresión de la integración retroviral (R. Daniel (1999) Science 284: 644). Por último, los inhibidores de acuerdo con la invención pueden emplearse como inmunomoduladores y moduladores de mantenimiento telomérico. Los inhibidores de bajo peso molecular se usan individualmente y/o en combinación con otras medidas de tratamiento, tales como, por ejemplo, intervenciones quirúrgicas, inmunoterapia, radioterapia y/o quimioterapia. La última se relaciona con la terapia dirigida
30 con cualquier NME deseado (es decir, NCE y/o NBE) como monoterapia y/o la terapia de combinación de blanco encendido/blanco apagado.

Debido a su inhibición sorprendentemente fuerte y/o selectiva de las enzimas que regulan los procesos celulares por medio de la reparación de ADNds, los compuestos de la invención pueden administrarse de manera ventajosa en una
35 dosis baja, mientras que alcanzan una eficacia biológica similar o incluso superior, comparado con los inhibidores menos potentes o menos selectivos de la técnica previa. La dosis reducida también es acompañada por efectos secundarios reducidos o no médicos. Además, la inhibición altamente selectiva por los compuestos, de acuerdo con la invención, también se refleja por una reducción en los efectos secundarios indeseados, lo cual es independiente de la dosis. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención no tienen actividad hERG. Esta carencia de actividad se adscribe al esqueleto de benzotriazina.

40 Por supuesto, esta invención no se restringe a los compuestos específicos, composiciones farmacéuticas, usos y métodos, como se describe en la presente, dado que tales cosas pueden variarse. Por supuesto, además la terminología usada en la presente sirve exclusivamente para el propósito de descripción de las modalidades particulares y no se destina para restringir el alcance de protección de la invención. Como se usa en la presente especificación, incluyendo las modalidades anexas, las formas de las palabras en singular, tales como, por ejemplo, "un", "una" o "el, la", incluyen el
45 equivalente en el plural, a menos que el contexto exprese específicamente lo contrario. Por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un compuesto simple o una pluralidad de compuestos, los cuales, en cambio, pueden ser idénticos o diferentes, o la referencia a "un método" incluye las etapas equivalentes y los métodos que están abarcados por el alcance de las reivindicaciones.

La invención se explica en mayor detalle a continuación con referencia a los ejemplos no limitantes de las modalidades
50 específicas. En particular, los ejemplos deberían interpretarse como no restringidos a las combinaciones características ilustradas específicamente, sino que las características ilustrativas pueden combinarse libremente con tal de que se logre el objetivo de la invención.

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "elaboración convencional" significa: se adiciona agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10,

dependiendo de la constitución del producto terminal, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

RMN (1H) se llevó a cabo con los siguientes parámetros.

5 Instrumentos: Bruker Avance DRX 500, Bruker Avance 400, Bruker DPX 300

Referencia: TMS

TD (dominio de tiempo = número de puntos de datos o resolución digital): 65536

Solvente: DMSO d6

NS (número de exploraciones): 32

10 SF (frecuencia de espectrómetro = frecuencia de transmisión): 500 MHz

TE (temperatura): 303 K.

HPLC-MS se llevó a cabo con los siguientes parámetros.

Instrumento: Agilent Technologies serie 1200

Métodos: ESI1ROD.M y POLAR.M (3.8 min., gradiente de solvente)

15 Columna: ChromolithSpeedROD RP18e50-4.6

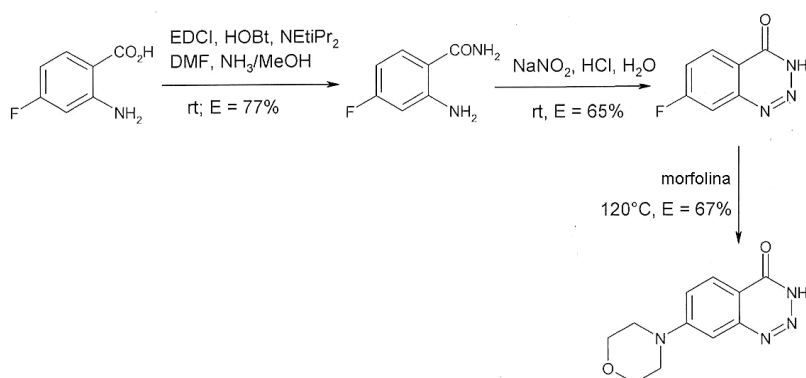
Solvente: acetonitrilo + 0.05% de HCOOH/agua desionizada + 0.04% de HCOOH

Detección de longitud de onda: 220 nm

Tipo MS: API-ES

EJEMPLO 1: Síntesis de 7-morfolin-4-il-3H-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-ona

20



25

30

59.23 g (0.387 mol) de benzotriazol-1-ol, 65.776 ml (0.387 mol) de N-etildisopropilamina y 74.15 g (0.387 mol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida se adicionaron subsecuentemente a temperatura ambiente a una solución de 50.0 g (0.322 mol) de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico en 600 ml de dimetilformamida. 64.46 ml (0.451mol) de amoníaco en metanol (7 mol/l) se adicionaron gota a gota con agitación, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se adicionaron al lote agua (2 l) y solución de cloruro de sodio concentrado (0.5 l). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (0.75 l cada vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se arrastró subsecuentemente en un Rotavapor. El residuo se trituroó con 2-metoxi-2-metil-propano (0.2 l) y ligroína (0.1 l). El

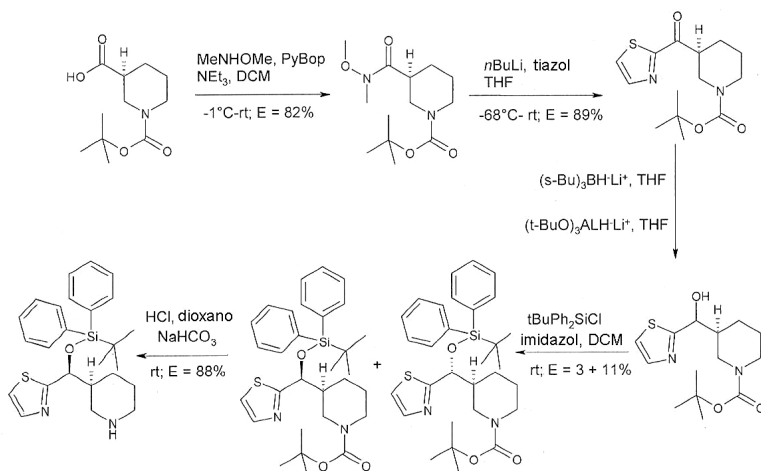
precipitado cristalino se filtró con succión y se secó en una cabina de secado, para dar 44.5 g de 2-amino-4-fluorobenzamida como un sólido.

5 35.85 g (0.520 mol) de nitrato de sodio en 75 ml de agua, se adicionaron gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de 44.5 g (0.289 mol) de 2-amino-4-fluorobenzamida en 1.4 l de ácido clorhídrico (25%). La mezcla se agitó durante 2 horas con enfriamiento con hielo. El precipitado depositado se filtró con succión, se enjuagó con agua y se secó a 60°C en una cabina de secado al vacío, para dar 32.58 g de 7-fluoro-3H-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-ona como un sólido; HPLC/MS (M+H)⁺ = 166; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (dd, *J* = 8.8, 5.7, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.0, 2.5, 1H), 7.64 (td, *J* = 8.7, 2.5, 1H).

10 32.5 g (0.196 mol) de 7-fluoro-3H-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-ona se calentaron a 120°C durante 5 horas en 300 ml de morfolina con agitación. El producto precipitado se filtró con succión a 50°C, el precipitado se lavó con agua, se filtró con succión y se secó en una cabina de secado al vacío durante 48 horas, para dar 30.5 g de 7-morfolin-4-il-3H-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-ona como un sólido; ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, *J* = 9.0, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.0, 2.6, 1H), 7.39 (dd, *J* = 22.8, 2.6, 1H), 3.78 (dd, *J* = 17.1, 12.3, 4H), 3.45 (dd, *J* = 17.1, 12.3, 4H).

EJEMPLO 2: Síntesis de tiazolilpiperidina

15



20

25 310 ml (2.24 mol) de trietilamina se adicionaron a temperatura ambiente con agitación, a una solución de 500 g (2.18 mol) de 1-ter-butil éster del ácido (S)-piperidin-1,3-dicarboxílico en 2.5 l de diclorometano. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -1°C, y se adicionaron sucesivamente gota a gota 1135 g (2.18 mol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirolidinofosfonio, 234 g (2.4 mol) de clorhidrato de N,O-dimetilamina y 320 g (2.31 mol) de trietilamina. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 3 l de diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un aceite. El aceite resultante (1.5 kg) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, para dar 489 g de (S)-3-(metoximetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite; valor de rotación en metanol [α]_D²⁰ = +19.3°; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3.94 (d, *J* = 10.1, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.3, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 9.8, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.8, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 8.2, 9H).

30

35 136.6 g (0.32 mol) de n-butilitio (15% en n-hexano) se adicionaron gota a gota a -68°C a una solución de 25 g (0.291 mol) de tiazol en 1 l de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a 0°C y se enfrió subsecuentemente a -40°C. Esta mezcla después se adicionó gota a gota a una solución de 79.2 g (0.291 mol) de (S)-3-(metoximetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en 1.4 l de tetrahidrofurano a -50°C. La mezcla de reacción después se calentó lentamente a 0°C, y se adicionaron 2 l de agua helada. Después de la adición de 2 l de agua y 2 l de solución de cloruro de sodio saturado, la mezcla cruda se extrajo con un total de 4 l de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo (87 g) se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, para dar 76.4 g de (S)-3-(tiazol-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como una resina café; valor de rotación en metanol [α]_D²⁰ = +27.4°; ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, *J* = 3.0, 1H), 8.17 (d, *J* = 3.0, 1H), 4.22 – 3.86 (m, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.20 -3.05 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

40

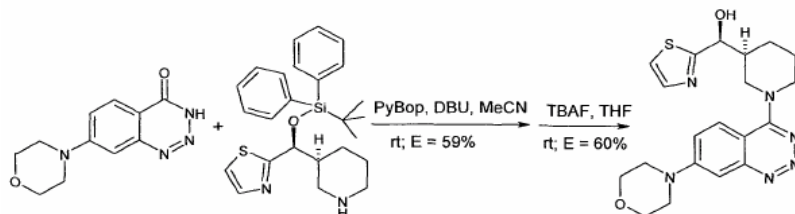
Bajo una atmósfera de nitrógeno, 0.5 g (1.69 mmol) de (S)-3-(tiazol-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo se disolvieron en 20 ml de tetrahidrofurano, y 3.374 ml (3.374 mmol) de tri-sec-butilborohidruro de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano) se adicionaron consecutivamente gota a gota a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, se adicionaron 20 ml de ácido acético (10%). Después se adicionaron sucesivamente agua, solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se post-extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron consecutivamente sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, para dar 0.5 g de (S)-3-(hidroxitiazol-2-il-metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como una mezcla diastereomérica de la S-piperidina en la relación 70:30 (polar:no polar); HPLC/MS (M+H)⁺ = 299.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 17.2 g (0.058 mol) de (S)-3-(tiazol-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en 200 ml de tetrahidrofurano, y 121.8 ml (0.122 mol) de tri-ter-butoxialuminio hidruro de litio (solución 1.0 M en tetrahidrofurano) se adicionaron consecutivamente gota a gota entre -4 y +2°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó consecutivamente agua helada, durante el cual la temperatura se elevó a 1°C. Después de la adición de la solución de cloruro de sodio saturado y acetato de etilo, el residuo orgánico se filtró. Se adicionaron al filtrado agua y la solución de cloruro de sodio saturado, el cual después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se evaporó, para dar 19.0 g de (S)-3-(hidroxitiazol-2-il-metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como una mezcla diastereomérica de la S-piperidina en la relación 30:70 (polar:no polar); HPLC/MS (M+H)⁺ = 299; valor de rotación en metanol $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (dd, *J* = 14.9, 3.3, 1H), 7.62 (dd, *J* = 3.2, 0.8, 1H), 6.22 (dd, *J* = 11.4, 5.3, 1H), 4.66 (dd, *J* = 9.8, 4.6, 1H), 3.82 (t, *J* = 11.8, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 11H).

6.91 g (0.102 mol) de imidazol y 26.435 ml (0.201 mol) de ter-butildifenilclorosilano se adicionaron sucesivamente a 22°C a una solución de 19 g (0.058 mol) de (S)-3-(hidroxitiazol-2-il-metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo [mezcla diastereomérica] en 250 ml de diclorometano. Se adicionaron 250 ml de agua helada a la mezcla de reacción. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, para dar 3.44 g de (S)-3-[(R)-(ter-butildifenil-silaniloxi)-tiazol-2-ilmetil]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (valor de rotación en metanol $[\alpha]_D^{20} = +28.0$) y 1.19 g de (S)-3-[(S)-(ter-butildifenilsilaniloxi)-tiazol-2-ilmetil]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (valor de rotación en metanol $[\alpha]_D^{20} = -1.3$); HPLC/MS (M+H)⁺ = 537.

Se adicionaron gota a gota 30 ml de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) a +5°C a una solución de 1.08 g (2.0 mmol) de (S)-3-[(S)-(ter-butildifenilsilaniloxi)tiazol-2-ilmetil]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en 30 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evaporación dio 1.03 g de clorhidrato de (S)-3-[(S)-(ter-butildifenilsilaniloxi)tiazol-2-il-metil]-piperidinio; HPLC/MS (M+H)⁺ = 437; valor de rotación en metanol $[\alpha]_D^{20} = -18.1^\circ$. El clorhidrato se disolvió en 10 ml de agua, se enfrió en un baño de hielo, y se adicionó gota a gota 1 ml de solución de hidróxido de sodio (2 M). El precipitado se colocó con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó, para dar 0.8 g de (S)-3-[(S)-(ter-butildifenilsilaniloxi)tiazol-2-ilmetil]piperidina como una resina amorfa; HPLC/MS (M+H)⁺ = 437; valor de rotación en metanol $[\alpha]_D^{20} = -22.1^\circ$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.69 – 7.56 (m, 4H), 7.52 – 7.38 (m, 6H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 6.6, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.2, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.8, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.78 (dtd, *J* = 10.5, 6.9, 3.3, 1H), 1.49 – 1.30 (m, 2H), 1.19 – 1.10 (m, 2H), 1.04 – 0.93 (m, 9H).

EJEMPLO 3A: Síntesis de (S)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)piperidin-3-il]tiazol-2-ilmetanol



Una solución de 258.6 mg (0.487 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio en 10 ml de acetonitrilo se adicionó gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de 87 mg (0.375 mmol) de 7-morfolin-4-il-3H-benzo[d]-1,2,3-triazin-4-ona y 40 ml de acetonitrilo. Se adicionaron consecutivamente 83.87 μ l (0.562 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se adicionó gota a gota una solución de 220.15 mg (0.487 mmol) de (S)-3-[(S)-(ter-butildifenilsilaniloxi)tiazol-2-ilmetil]piperidina en 8 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla cruda se evaporó, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con

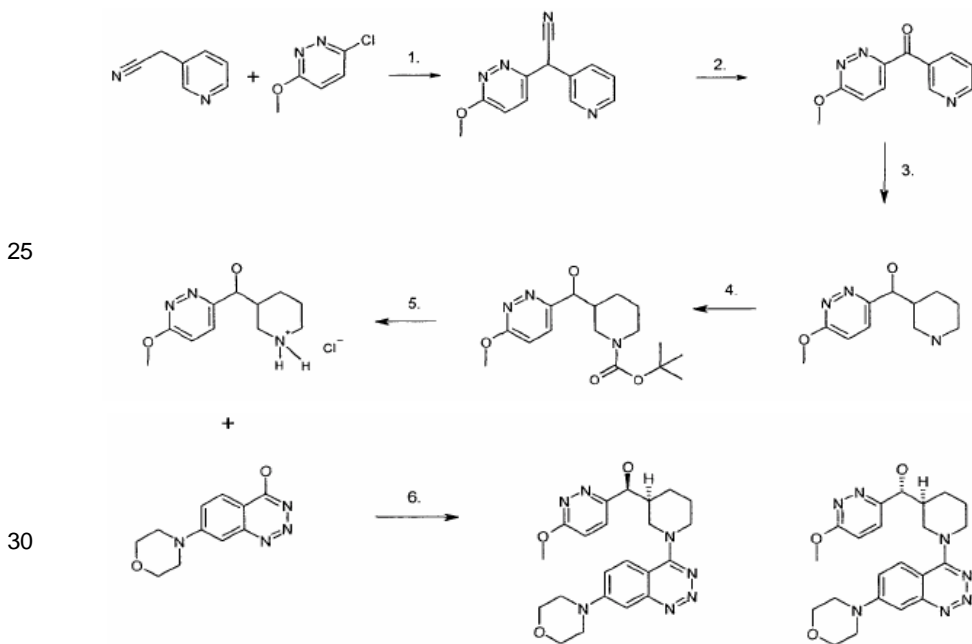
bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio saturado, y, después se secar sobre sulfato de sodio y filtración, se evaporó la fase orgánica. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para dar 156 mg de 4-((S)-3-[(S)-(ter-butil-difenil-sililano)tiazol-2-ilmetil]piperidin-1-il)-7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 651.

5 Una solución de 491.2 mg (1.557 mmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado en 7.5 ml de tetrahidrofurano se adicionó gota a gota a una solución de 156 mg (0.222 mmol) de 4-((S)-3-[(S)-(ter-butil-difenil-sililano)tiazol-2-ilmetil]piperidin-1-il)-7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazina en 7.5 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó subsecuentemente a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, la cual después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para dar 55.3 mg de (S)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)piperidin-3-il]tiazol-2-ilmetanol; HPLC/MS (M+H)⁺ = 413; ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.85 (t, J = 5.0, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.29 (t, J = 4.1, 1H), 6.39 (d, J = 5.4, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.0, 1H), 4.23 (d, J = 13.0, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 4H), 3.40 (dd, J = 15.0, 10.1, 4H), 3.13 (dtd, J = 22.9, 12.8, 10.3, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.61 (s, 1H).

15 La actividad bioquímica de (S)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)piperidin-3-il]tiazol-2-ilmetanol fue de 1 nM (prueba del Ejemplo 4), mientras que la actividad celular fue en la región sub-micromolar (prueba del Ejemplo 5).

Los compuestos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3A se muestran en las Tablas 1 (sin análogos de piridazina No. 14-15) y 2.

20 **EJEMPLO 3B: Síntesis de (6-metoxipiridazin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)piperidin-3-il]-metanol**



35 Etapa 1: Piridin-3-ilacetnitrilo (14.3 g, 0.119 mol) se disolvieron en dimetilformamida (300 ml) a 21°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -4°C, y se adicionó en porciones hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite de parafina, 9.96 g, 0.249 mol). La suspensión café resultante se filtró a 0°C durante 45 minutos, y se adicionó subsecuentemente 3-cloro-6-metoxi-piridazina (34.47 g, 0.231 mol). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar, la elaboración convencional dio 18.6 g (68% de rendimiento) de (6-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-ilacetnitrilo;

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J = 2.3, 1H), 8.61 – 8.59 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.72 (d, J = 9.2, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.7, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.07 (d, J = 11.8, 3H).

Etapa 2: (6-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-ilacetónitrilo (7.7 g, 0.034 mol) se disolvieron en acetonitrilo (200 ml) a 23°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se adicionó ter-butóxido de potasio (4.16 g, 0.037 mol). La suspensión se agitó a 23°C durante 30 minutos, se enfrió a -4°C, y se adicionó lentamente, gota a gota peróxido de hidrógeno (solución al 30%, 11.34 ml, 0.11 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales y subsecuentemente a temperatura ambiente durante 2 horas. La elaboración convencional dio 3.46 g (48% de rendimiento) de (6-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-ilmetanona;

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, $J = 2.2, 0.7$, 1H), 8.83 (dd, $J = 4.8, 1.7$, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 4.8, 0.8$, 1H), 7.47 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.17 (s, 3H).

Etapa 3: (6-metoxipiridazin-3-il)piridin-3-ilmetanona (1.31 g, 6.1 mmol) se disolvieron en etanol (100 ml), se adicionó óxido de platino (IV) hidratado (80% de Pt, 0.5 g, 2.2 mmol), y la mezcla se agitó con suministro de hidrógeno. La elaboración convencional dio 1.26 g (93% de rendimiento) de (6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-3-ilmetanol como un producto crudo, el cual se empleó directamente en la siguiente etapa;

MS (M+H)⁺ = 224.

Etapa 4: (6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-3-ilmetanol (1.26 g, 5.64 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml), y se adicionó bicarbonato de sodio (0.95 g, 11.29 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se adicionó subsecuentemente dicarbonato de di-ter-butilo (1.23 g, 6.64 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y luego se sometió a elaboración convencional, para dar 1.09 g (60% de rendimiento) de 3-[hidroxi-6-metoxipiridazin-3-il]metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo;

MS (M+H)⁺ = 324.

Etapa 5: 3-[Hidroxi-6-metoxipiridazin-3-il]metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.46 g, 4.52 mol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y se adicionó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se sometió subsecuentemente a elaboración convencional, para dar 1.2 g (100% de rendimiento) de clorhidrato de (6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-3-ilmetanol;

MS (M+H)⁺ = 224.

Etapa 6: 7-morfolin-4-ilnezo[d]-1,2,3-triazin-4-ol (325 mg, 1.4 mmol) se suspendieron en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (960 mg, 1.8 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (320 g, 2.1 mmol) se adicionaron subsecuentemente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se adicionó gota a gota una solución de clorhidrato (6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-3-ilmetanol (400 mg, 1.54 mmol) en dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La elaboración convencional y la cromatografía dieron (S)-(6-metoxipiridazin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)-piperidin-3-il]metanol (26 mg) y (R)-(6-metoxipiridazin-3-il)-[(S)-1-(7-morfolin-4-ilbenzo[d]-1,2,3-triazin-4-il)piperidin-3-il]metanol (40 mg);

Análisis, ver la Tabla 1.

Los análogos de piridazina preparados de acuerdo con el Ejemplo 3B se muestran en las Tablas 1 y 4.

EJEMPLO 4: ADN-PK/Prueba bioquímica

La prueba de cinasa se llevó a cabo en placas de microtitulación de recubiertas de estreptavidina de 384 pozos FlashPlates®. Para este propósito, 1.5 μg del complejo de ADN-PK/proteína y 100 ng de sustrato biotinilado, tal como, por ejemplo, PESQEAFLWKK biotina-NH₂ ("péptido de biotina-ADNA-PK"), en un volumen total de 36.5 μl (HEPES 34.25 mM/KOH, Tris-HCl 7.85 mM, KCl 68.5 mM, ATP 5 μM , MgCl₂ 6.85 mM, EDTA 0.5 mM, EGTA 0.14 mM, DTT 0.69 mM, pH 7.4), se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos con 500 ng de ADN de timo de carnero, 0.1 μCi de ³³P-ATP y 1.8% de DMSO por pozo con o sin el compuesto de prueba. La reacción se detuvo usando 50 μl /pozo de EDTA 200 mM. Después de la incubación durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, el líquido se removió. Cada pozo se lavó tres veces con 100 μl de 0.9% de solución de cloruro de sodio. Una reacción no específica (valor blanco) se determinó usando 10 μM de un inhibidor de cinasa patentado. La medición de la radioactividad se llevó a cabo por medio de un TopCount. Los valores IC₅₀ se calcularon en RS1 (Kashishian et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257) y se compilan en la Tabla 1. Estos compuestos tienen preferentemente una IC₅₀ menor de 0.1 μM , de preferentemente particularmente menor de 0.02 μM . Todos los compuestos de las Tablas 2, 3 y 4 exhibieron una

actividad con valores IC_{50} menores de 1 μM , de preferencia menor de 0.1 μM , particularmente de preferencia menor de 0.02 μM , muy particularmente de preferencia menor de 0.01 μM .

EJEMPLO 5: Fosforilación de ADN-PK celular en la serina 2056

5 Las células HCT116 se cultivaron en medio MEM alfa con 10% de suero de carnero fetal, piruvato de sodio 1 mM y glutamina 2 mM a 37°C y 10% de CO₂. Las células se separaron de la base de los recipientes de cultivo con la ayuda de tripsina/EDTA, se centrifugaron en tubos de centrifuga y se colocaron en un medio. Subsecuentemente, se determinó la densidad celular. Se sembraron 200,000 células por cavidad de una placa de cultivo de 12 pozos en 1 ml de medio de cultivo y se cultivaron durante la noche. Al siguiente día, se adicionó bleomicina 10 μM y las sustancias de prueba en el medio de cultivo fresco a las células y éstas se cultivaron durante seis horas adicionales. Se llevó a cabo 10 subsecuentemente la lisis celular. Los lisados celulares se investigaron por electroforesis en gel de SDS poliacrilamida por medio de anticuerpos específicos de ADN-PK (Abcam ab13852: ADN-PK total; ab18192: fosfo-serina 2056 DNA-PK) y Western Blotting. La reacción enzimática se desarrolló con la ayuda de un reactivo de quimioluminiscencia. La quimioluminiscencia se registró con la ayuda de un sistema de documentación (VersaDoc™, Bio-Rad, USA) y se evaluó densitométricamente con la ayuda de los elementos de programación (software) específicos del instrumento (Quantity One). Las señales con los anticuerpos específicos de fosfo-ADN-PK se estandarizaron a la señal con el anticuerpo 15 contra el ADN-PK de la proteína total. Los valores IC_{50} y los datos de inhibición porcentual se determinaron con referencia al nivel de señal del grupo de control de vehículo tratado con bleomicina.

EJEMPLO 6: Prueba de crecimiento de colonia celular

20 La línea celular de carcinoma colorrectal HCT116 se cultivó en medio MEM alfa, con 10% de suero de carnero fetal, piruvato de sodio 1 mM y glutamina 2 mM a 37°C y 10% de CO₂. Las células se separaron de la base de los recipientes de cultivo con la ayuda de tripsina/EDTA, se centrifugaron en tubos de centrifuga y se colocaron en medio fresco. Se determinó subsecuentemente la densidad celular. Se sembraron 300 células en placas de cultivo de 6 pozos en 2 ml de medio de cultivo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, las células se trataron con las sustancias de prueba durante una hora, antes las placas del cultivo celular se trataron con dosis definidas de rayos X (en general 0, 2.4, 4.8, 25 12 Gray; instrumento de irradiación: Faxitron RX-650; Faxitron X-Ray LLC, USA). Para determinar las relaciones de dosis/efecto, las células se trataron con varias concentraciones de una sustancia de prueba. Después de la irradiación, las células se cultivan durante otras 24 horas en presencia de la sustancia de prueba, el medio de cultivo después se reemplazó con el medio de cultivo sin la sustancia de prueba, y las células se cultivaron durante 6-8 días más. Las colonias celulares formadas se tiñeron subsecuentemente con la ayuda de Cristal Violeta y se contaron en un Contador de colonia (Gelcount, Oxford Optronics, UK). Las curvas de dosis/efecto, en particular los valores IC_{50} , se determinaron usando una función de adaptación de la curva para las relaciones de dosis/efecto no lineal. El compuesto del Ejemplo 12 exhibió un valor IC_{50} menor de 0.4 μM a 4.8 Gray. 30

EJEMPLO 7: Fosforilación de CHK2 celular en treonina 68

35 Las células HCT116 se cultivaron en medio MEM alfa con 10% de suero de carnero fetal, piruvato de sodio 1 mM y glutamina 2 mM a 37°C y 10% de CO₂. Las células se separaron de la base de los recipientes de cultivo con la ayuda de tripsina/EDTA, se centrifugaron en tubos de centrifuga y se colocaron en medio fresco. Se determinó subsecuentemente la densidad celular. Se sembraron 50,000 células por cavidad de una placa de cultivo de 96 pozos en 0.1 ml de medio de cultivo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, se adicionaron a las células bleomicina 10 μM y las sustancias de prueba en el medio de cultivo fresco y éstas se cultivaron durante seis horas adicionales. Después de la lisis de las 40 células, se detectó la fosfo-treonina 68 de la cinasa CHK2 en los lisados con la ayuda de un sistema de detección de ELISA específico de fosfo-CHK2 (Thr68) (Catalogue No. 7037, Cell Signaling Technologies, USA). La reacción de coloración de ELISA se midió espectrofotométricamente a 450 nm. Se sustrajo la extinción de los controles no estimulados (control de vehículo sin bleomicina) de los valores de extinción de los grupos de tratamiento. Los controles que se trataron con bleomicina se establecieron iguales a 100% y todos los otros valores de extinción se establecieron con relación al mismo. Los valores IC_{50} se determinaron con la ayuda del programa de estadística GraphPad Prism (GraphPad Software, USA) o el Assay Explorer (Symyx Technologies Inc., USA). 45

EJEMPLO 8: Composiciones farmacéuticas

Ejemplo A: Ampolletas de inyección

50 Una solución de 100 g de compuesto activo de acuerdo con la invención y 5 g de bifosfato disódico en 3 l de agua destilada, se ajustó a pH 6.8 usando ácido clorhídrico 2 N, filtrado por esterilización, transferido en ampolletas de

inyección, liofilizado bajo condiciones estériles y sellado bajo condiciones estériles. Cada ampolleta de inyección contuvo 5 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo B: Supositorios

5 Se funde una mezcla de 20 g de compuesto activo de acuerdo con la invención, con 100 g de lecitina de soya y 1,400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contuvo 20 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo C: Solución

10 Se preparó una solución de 1 g de compuesto activo de acuerdo con la invención, 9.38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6.8, y la solución se elaboró hasta 1 l y se esterilizó por irradiación. Esta solución podría usarse en la forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclaron 500 mg de compuesto activo de acuerdo con a invención, con 99.5 g de Vaseline bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

15 Se prensó una mezcla de 1 kg de compuesto activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de papa, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio, de una manera convencional, para dar comprimidos de tal manera que cada comprimido contuvo 10 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo F: Grageas

20 Se prensaron comprimidos de manera análoga al Ejemplo E y luego se recubrieron de una manera convencional con un recubrimiento de sucrosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

2 kg de compuesto activo, de acuerdo con la invención, se introdujeron en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional, de tal manera que cada cápsula contuvo 20 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo H: Ámpulas

25 Una solución de 1 kg de compuesto activo, de acuerdo con la invención, en 60 l de agua bidestilada se filtró por esterilización, se transfirió en ámpulas, se liofilizó bajo condiciones estériles y se selló bajo condiciones estériles. Cada ámpula contuvo 10 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

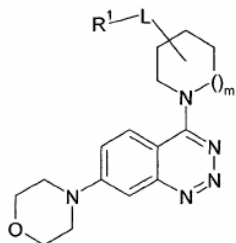
Ejemplo I: Atomización por inhalación

30 14 g de compuesto activo de acuerdo con la invención, se disolvieron en 10 l de solución isotónica de NaCl, y la solución se transfirió en recipientes de atomización comerciales estándares con un mecanismo de bombeo. La solución podría atomizarse en la boca o la nariz. Un disparo de atomización (aproximadamente 0.1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0.14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I):

5



(I)

caracterizados porque:

10 R^1 representa Het¹ o Ar;

R^2 , R^3 , independientemente entre sí, representan Y o OY, o juntos también representan $-O-(CH_2)_n-$;

R^4 representa A o $(CH_2)_nOA$;

15 L representa $-CR^2R^3-$, un enlace simple, $-(CH_2)_n-$, $-CH(Hal)-$, $-C(Hal)_2-$, $-(CH_2)_nCH(OY)-$, $-(CH_2)_nCO-$, $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nCONY_2-$, $-NYCO-$, $-NHCO-NH-$, $-NR^4CO-$, $-NYSO_2-$, $-C(=NR^4)-$, $-C(=NCN)-$, $-CY(NY_2)-$, $-CY(CN)-$, $-CY(O-(CH_2)_nCN)-$, $-CY(Het^2)-$ o $-CY(O-(CH_2)_nHet^2)-$;

Y representa H o A;

A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

20 Cyc representa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

Ar representa fenilo que es insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(CH_2)_pOY$, R^4 , $(CH_2)_pOR^4$, $COOY$, NY_2 , $NYCOY$ y/o CN;

25 Het¹ representa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono- o disustituido por Hal, $(CH_2)_pOY$, R^4 , $(CH_2)_pOR^4$, =O, $COOY$, NY_2 , $NYCOY$, $CONY_2$, Cyc, Het² y/o CN;

Het² representa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o monosustituido por A;

Hal representa F, Cl, Br o I;

m representa 0, 1 ó 2; y

30 n, p, independientemente entre sí, representan 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

2. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque:

R¹ representa Het¹.

3. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque:

R², R³, independientemente entre sí, representan Y u OY.

4. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque:

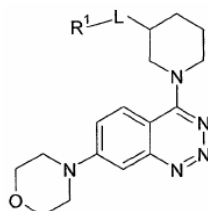
5 L representa -CR²R³-.

5. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque:

Het¹ representa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2-8 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser insustituido o mono- o disustituido por Hal, (CH₂)_pOY, A y/o =O.

6. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque tiene la sub-fórmula (IA):

10



15 (IA)

en donde:

R¹ representa Het¹ o Ar;

R² representa Y o OY;

R³ representa OY o A;

20 R², R³ juntos también representan -O-(CH₂)_n-;

L representa -CR²R³-;

Y representa H o A;

A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en la que, independientemente entre sí, 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

25 Ar representa fenilo que es insustituido o mono- o disustituido por Hal y/o (CH₂)_pOY;

Het¹ representa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2-8 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que pueden ser insustituidos o mono- o disustituidos por Hal, (CH₂)_pOY, A y/o =O;

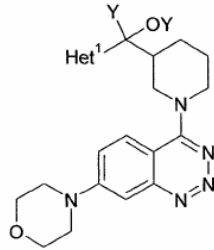
Hal representa F, Cl, Br o I; y

n, p, independientemente entre sí, representan 0, 1, 2, 3 ó 4,

30 y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

7. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque tienen las sub-fórmulas (IB):

5



(IB)

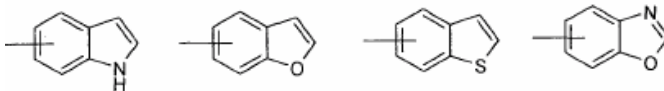
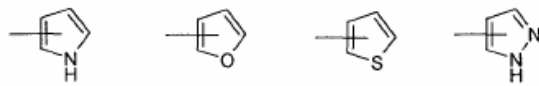
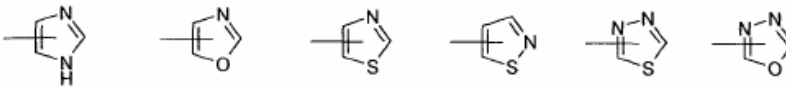
en donde:

Y representa H o A;

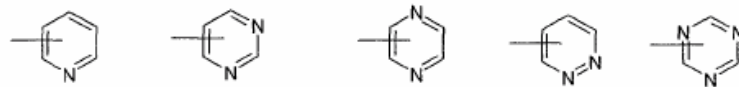
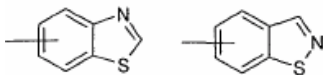
10 A representa alquilo lineal o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que, independientemente entre sí, 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal;

Het¹ representa heteroarilo que es insustituido o mono- o disustituido por Hal, (CH₂)_pOY, A y/o =O, seleccionado del grupo:

15



20



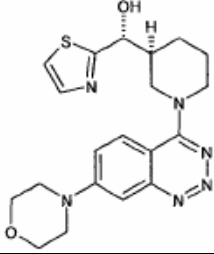
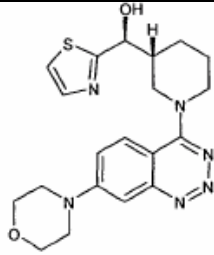
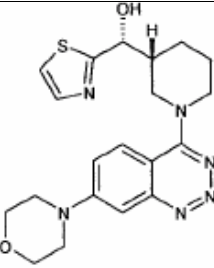
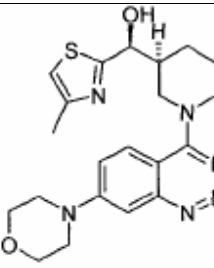
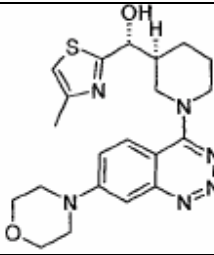
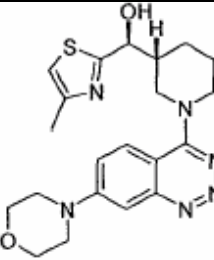
25 Hal representa F, Cl, Br o I; y

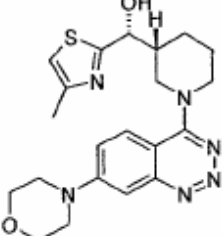
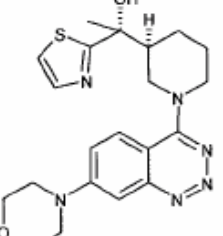
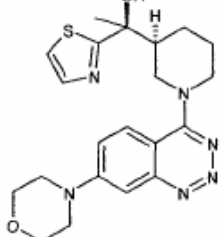
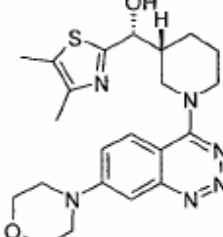
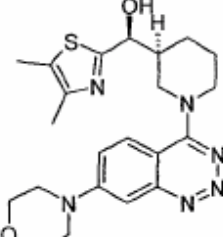
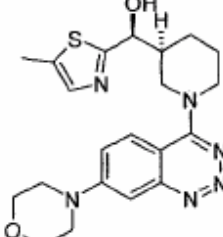
p representa 0, 1 ó 2,

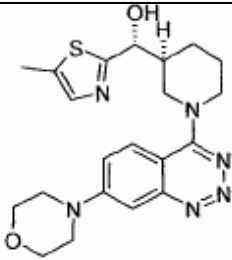
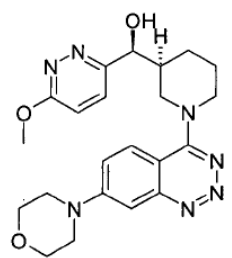
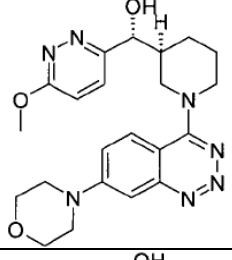
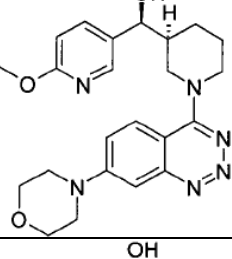
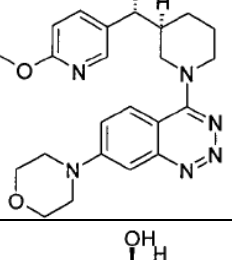
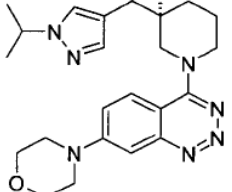
y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones.

8. Compuestos de conformidad con cualquiera de las 1 a 7, caracterizados porque se seleccionan del grupo:

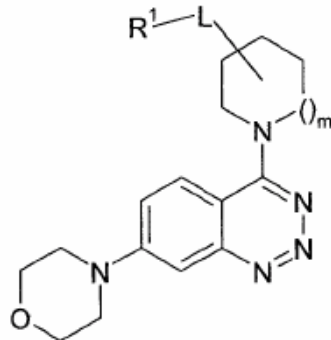
30

<p>1</p>	
<p>2</p>	
<p>3</p>	
<p>4</p>	
<p>5</p>	
<p>6</p>	

<p>5</p>	<p>7</p> 
<p>10</p>	<p>8</p> 
<p>15</p>	<p>9</p> 
<p>20</p>	<p>10</p> 
<p>25</p>	<p>11</p> 
<p>25</p>	<p>12</p> 

<p>5</p>	<p>13</p> 
<p>10</p>	<p>14</p> 
<p>15</p>	<p>15</p> 
<p>15</p>	<p>16</p> 
<p>20</p>	<p>17</p> 
<p>25</p>	<p>18</p> 

5



(I)

en la que R^1 , L y m tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

10 y opcionalmente

(b) conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (I) en una sal del mismo.

15 10. Uso de los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la inhibición de la proteína serina/treonina cinasas *in vitro*, de preferencia PIKK y/o ATM, particularmente de preferencia ADN-PK.

11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para la sensibilización de las células cancerígenas a los agentes anticáncer y/o radiación ionizante.

20 12. Medicamentos, caracterizados porque comprenden por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones.

25 13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como compuesto activo, una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, junto con los auxiliares farmacéuticamente tolerados, en combinación con por lo menos un agente anticáncer.

14. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, para usarse en la profilaxis, terapia y/o control del progreso de cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis, en combinación con radioterapia y/o con por lo menos un agente anticáncer.