

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 227**

51 Int. Cl.:

C07D 239/86 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011** **E 11704552 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2547664**

54 Título: **Morfolinilquinazolinás**

30 Prioridad:

16.03.2010 DE 102010011493

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

13.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MEDERSKI, WERNER;
FUCHSS, THOMAS y
ZENKE, FRANK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

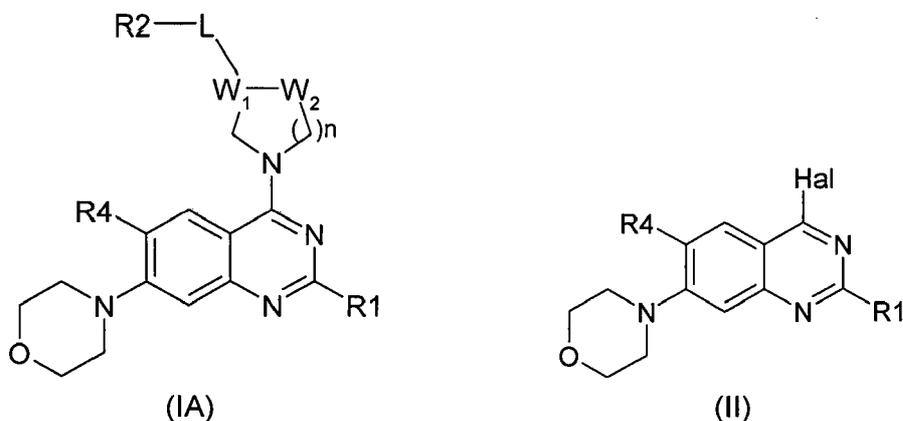
ES 2 586 227 T3

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

Morfolinilquinazolininas

La invención se refiere a compuestos de fórmulas (IA) y (II)



5 en las que R1, R2, R3, R4, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado en la reivindicación 1, y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. Los compuestos de fórmula (IA) pueden usarse para inhibir serina-treonina-proteína cinasas así como para sensibilizar células cancerosas frente a agentes anticancerígenos y/o radiación ionizante. También es objeto de la invención el uso de los compuestos de fórmula (IA) en la profilaxis, la terapia o el control de la evolución de cáncer, tumores, metástasis o alteraciones de la angiogénesis, en combinación con radioterapia y/o un agente anticancerígeno. La invención se refiere además a un procedimiento para producir los compuestos de fórmula (IA) haciendo reaccionar compuestos de fórmulas (II) y (III) y dado el caso convirtiendo una base o ácido de los compuestos de fórmula (IA) en una de sus sales.

15 La proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) es una serina/treonina-proteína cinasa, que se activa junto con ADN. Los datos bioquímicos y genéticos muestran que la DNA-PK está compuesta por (a) una subunidad catalítica, que se denomina DNA-PKcs, y (b) dos componentes reguladores (Ku70 y Ku80). Desde el punto de vista funcional, la DNA-PK es un componente decisivo por un lado de la reparación de roturas de dobles cadenas de ADN (DSB) y por otro lado de la recombinación somática o de V(D)J. Además, la DNA-PK y sus componentes se relacionan con un gran número procesos fisiológicos adicionales, entre ellos la modulación de la estructura de cromatina así como el mantenimiento de los telómeros (Smith y Jackson (1999) *Genes and Dev* 13: 916; Goytisolo *et al.* (2001) *Mol. Cell. Biol.* 21: 3642; Williams *et al.* (2009) *Cancer Res.* 69: 2100). El material genético humano en forma de ADN está expuesto constantemente al ataque de especies de oxígeno reactivas (ROS), que se producen principalmente como subproductos del metabolismo oxidativo. Las ROS pueden provocar daños en el ADN en forma de roturas de cadenas sencillas. Pueden producirse roturas de dobles cadenas, cuando tienen lugar roturas de cadenas sencillas previas en proximidad cercana. Además pueden provocarse roturas de cadenas sencillas y de dobles cadenas, cuando la horquilla de replicación de ADN alcanza un patrón de bases dañado. Por lo demás, influencias ajenas al cuerpo, tal como irradiación ionizante (por ejemplo radiación gamma o de iones pesados), y determinados medicamentos anticancerígenos (por ejemplo bleomicina) pueden provocar roturas de dobles cadenas de ADN. Las DSB pueden aparecer además como productos intermedios de la recombinación somática, un proceso que es importante para la configuración de un sistema inmunitario funcional de todos los vertebrados. Si las roturas de dobles cadenas de ADN no se solucionan o se solucionan de manera defectuosa, pueden aparecer mutaciones y/o aberraciones cromosómicas, que como consecuencia pueden conducir a la muerte celular. Para contrarrestar los graves peligros que se derivan de las roturas de dobles cadenas de ADN, las células eucariotas han desarrollado varios mecanismos para solucionarlas. A este respecto, los eucariotas superiores se sirven mayoritariamente de la denominada unión de extremos no homólogos (*non-homologous end-joining*, NHEJ), en la que la proteína cinasa dependiente de ADN adopta el papel clave. Estudios bioquímicos han mostrado que la DNA-PK se activa de la manera más eficaz mediante la aparición de DNA-DSB. Las líneas celulares, cuyos componentes de DNA-PK han mutado y no son funcionales, han demostrado ser sensibles a la radiación (Smith y Jackson, 1999).

40 La DNA-PK pertenece debido a su dominio catalítico, que se encuentra en la subunidad catalítica C-terminal que consta aproximadamente de 500 aminoácidos (DNA-PKcs), a la familia de las cinasas relacionadas con la fosfatidilinositol-3-cinasa (PIKK), no representando la DNA-PK ninguna cinasa lipídica (Hartley *et al.* (1995) *Cell* 82: 849; Smith y Jackson (1999) *Genes and Dev* 13: 916; Lempiäinen y Halazonetis (2009) *EMBO J.* 28: 3067).

La proteína cinasa ATM (cinasa mutada de la ataxia-telangiectasia) pertenece igualmente a la familia de las PIKK. También presenta una importancia fundamental en el reconocimiento de daños de ADN. Los pacientes que padecen

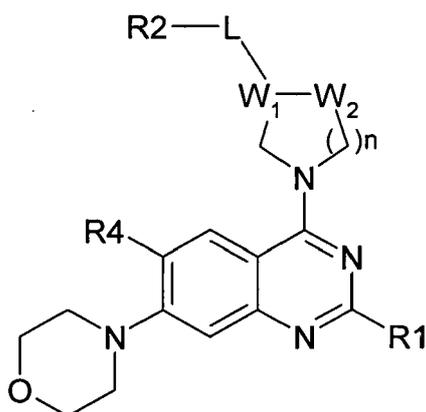
ataxia-telangiectasia muestran, entre otros, una sensibilidad aumentada frente a la radiación ionizante. (Lavin y Shiloh (1997) Annu. Rev. Immunol. 15: 177; Rotman y Shiloh (1998) Hum. Mol. Genet. 7: 1555).

5 Izzard *et al.* (1999) Cancer Res. 59: 2581 describen que el inhibidor de PI3-cinasa LY294002 inhibe en ensayos *in vitro* la función de DNA-PK. El valor de CI_{50} (concentración a la que se inhibe el 50% de la actividad enzimática) se encuentra a 1,25 μ M (ATP 5,0 mM) que es poco eficaz. Aunque la prueba de que el inhibidor LY294002 vuelve las células de mamífero más sensibles a la radiación, es decir que se refuerza la citotoxicidad de la radiación ionizante, implica en principio una aplicación en la radioterapia de, por ejemplo, tumores cancerígenos sólidos, para LY294002 sólo pudo demostrarse a nivel celular un débil aumento de la sensibilidad frente a la radiación ionizante (Rosenzweig *et al.* (1999) Clin. Cancer Res. 3: 1149). KuDOS Pharmaceuticals Ltd. ha optimizado la estructura principal
10 LY294002 y ha presentado diferentes inhibidores de DNA-PK. La introducción de un grupo dibenzotiofenilo condujo al inhibidor NU-7441, un compuesto que compite con el ATP con un valor de CI_{50} de 20,0 nM (Hardcastle *et al.* (2005) J. Med. Chem. 48: 7829). KU-0060648 combina propiedades inhibitoras frente a DNA-PK con un perfil de solubilidad mejorado en medio acuoso, aunque las cinasas de la familia de isoenzimas PI3K se inhiben de manera igualmente potente mediante KU-0060648. Por consiguiente, la necesidad existente desde hace mucho tiempo de un inhibidor de DNA-PK potente y selectivo no se ha satisfecho hasta el momento.

El documento WO 2008/028691 A1 da a conocer N-(1-hetarilpiperidin-4-il)-(het)arilamidas que pueden utilizarse contra el cáncer, como por ejemplo 2,3-dicloro-N-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-4-il]-benzamida, que modulan el receptor EP_2 . El registro de la base de datos, RNs 1189950-64-8, 118902-41-7, da a conocer (2-metoxifenil)-(4-[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-quinazolinil]-1-piperazinil)-metanona y (4-fluorofenil)-(4-[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-quinazolinil]-1-piperazinil)-metanona. El documento EP 0566226 A1 describe compuestos de quinazolina, como por ejemplo 4-cloro-6-morfolinoquinazolina, que se produce a través del ácido morfolinilantranílico y la cloración de 6-morfolinoquinazolín-4-ona. Igualmente, el documento US 6.265.411 B1 describe compuestos de quinazolina, como por ejemplo 4-cloro-6-morfolinoquinazolina, que pueden producirse partiendo de derivados del ácido antranílico y a través de 3H-quinazolín-4-onas. Por el documento WO 2010/014939 A1 se conocen pirimidinas
25 bicíclicas como inhibidores de PIKK. Además se describen inhibidores de DNA-PK en el documento WO 2002/020500 A2. Los documentos US 2009/0069320 A1 y US 2004/0116422 A1 dan a conocer la reacción de derivados de ácido antranílico con acetato de formamidina en un alcohol para dar (R5)halógeno-3H-quinazolín-4-onas.

La invención se basa en el objetivo de superar las desventajas indicadas en el estado de la técnica y desarrollar inhibidores eficaces de la DNA-PK, que sean selectivos con respecto a las cinasas emparentadas de la familia de las PIKK así como de bajo peso molecular y en particular permitan una aplicación eficaz en la terapia contra el cáncer como radio- y quiomiosensibilizadores, con el propósito de mejorar la eficacia terapéutica con una reducción simultánea de los efectos secundarios.

El objetivo de la invención se alcanza según las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes
35 contienen formas de realización preferidas. Según la invención se proporcionan compuestos de fórmula (IA)



(IA)

en la que

R1 significa H, Hal, CN, A, OY, NYY o -NH-C(NYY)=NY,

R2 significa H, Cyc, Ar, Het¹ o Het²,

- R3 significa Y, OH u OA,
- R4 significa H o Hal,
- Y significa H, A o Alk-OA,
- W₁ significa CR3 o N,
- 5 W₂ significa CH₂
- L significa enlace sencillo, CYR3-, -CO-, -CO-NY-, -NY-CO-, -NY-CO-NY-, -NY-SO₂-, -C(=NR3)-, -C(=N-CN)-, -Alk-, -Alk-NY-, Alk-CO-, -Alk-CO-NY-, -AlkO-, -Alk-OAlk-, -Alk-C(Y)(OY)-, -C(Y)(CN)-, -C(Y)(Het¹)-, -C(R3)(Het¹)-, -C(Y)(Het¹)-NY-, -C(Y)(Het²)-, -C(Y)(OY)-, -(C(Y)(OCOY)-, -C(Y)(NYY)-, -C(Y)(NY-COY)-, -C(Y)(NY-CONYY)-, -C(Y)(OAlk-CN)-, -C(Y)(OAlk-Het²)-, -C(Y)(OAlk-NYY)-, -C(Y)(OAlk-CO-NYY)-, -C(Y)(OY)-Alk-, -C(Y)(OCO-NYY)-, -C(Y)(OCO-NY-Alk-COOY)- o -C(Y)(OY)-Het¹-Alk-OCO-NY-,
- 10 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-7 átomos de H por Hal,
- Alk significa alquileo con 1-6 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por Hal y/o CN,
- 15 Cyc significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por A, Hal y/u OY,
- Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Y, OY, Hal, CN, COOY, -Alk-OY, NYY, -NY-COY, SiY₃, Cyc y/o fenilo,
- 20 Het¹ significa heteroarilo con uno o dos núcleos con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono-, di- o trisustituido con Y, OY, Hal, CN, COOY, -Alk-OY, NYY, -NY-COY, -Alk-Het², -Alk-OCO-Het², -Alk-OCO-NY-Het², -NY-CO-Het², -NY-CO-Alk-Het², SiY₃, Cyc y/o fenilo,
- Het² significa un heterociclo con un núcleo, saturado, con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido con R3 y/o COY,
- Hal significa F, Cl, Br o I, y
- 25 n significa 1, 2, 3 ó 4,
- y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 30 Sorprendentemente se ha demostrado que los compuestos según la invención con propiedades inhibitoras actúan sobre serina-treonina-proteína cinasas. Los compuestos de fórmula (IA) están configurados debido a su estructura de núcleo de la quinazolina, al que están unidos un resto morfolinilo así como un heterociclo que contiene nitrógeno, de tal manera que tiene lugar una inhibición potente y selectiva de DNA-PK. Los compuestos según la invención abren así posibilidades completamente nuevas en cuanto a la acción anticancerígena de agentes anticancerígenos. De manera destacable, los compuestos de fórmula (IA) desempeñan un papel terapéutico como radio- y quimiosensibilizadores en el tratamiento del cáncer.
- 35 Hasta la fecha, únicamente se conoce por el documento WO 1992/07844 que los derivados de 2,4-diaminoquinazolina son potenciadores de agentes quimioterápicos en el tratamiento del cáncer. Los derivados van dirigidos a la resistencia múltiple de las células tumorales como consecuencia de la sobreexpresión del gen mdr1, cuyo producto génico de una bomba glicoproteína P de flujo de salida mantiene la concentración de principio activo intracelular reducida. No se dan a conocer datos ni fisicoquímicos ni farmacológicos, ni se conoce un medicamento comercializado. A diferencia de esto, la presente invención desvela que precisamente los compuestos de fórmula (IA) pueden inhibir de manera específica las serina-treonina-proteína cinasas tales como DNA-PK. Los compuestos según la invención y sus sales presentan por consiguiente propiedades farmacológicas valiosas con al mismo tiempo una buena compatibilidad. En una configuración de la presente invención, se excluye piridimetoxilo de la definición del radical Het², cuando el radical R1 significa el resto NYY.
- 40
- 45 En el marco de la invención, los compuestos de fórmula (IA) se definen de tal manera que por ellos se entienden también derivados, sales, hidratos, solvatos, precursores de los compuestos, tautómeros y formas ópticamente

activas (como por ejemplo estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros, racematos) farmacéuticamente útiles. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Son solvatos, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos. La invención también comprende naturalmente los solvatos de las sales de los compuestos según la invención. Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención así como los denominados precursores de los compuestos. Por precursores se entienden, por ejemplo, compuestos de fórmula (IA) modificados con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desdoblan rápidamente en el organismo para dar los compuestos según la invención eficaces. A estos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Todo compuesto, que pueda convertirse *in vivo* en un agente bioactivo, es decir compuestos de fórmula (IA), es un precursor en el sentido de esta invención. Todo compuesto biológicamente activo que resulte de la metabolización *in vivo* de un compuesto según la invención es un metabolito en el sentido de la presente invención. Los compuestos de fórmula (IA) pueden presentar uno o varios centros quirales y por tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula (IA) incluye todas estas formas.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de fórmula (IA), por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. A este respecto se trata de manera especialmente preferible de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Anteriormente y a continuación, los radicales R1, R2, R3, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n tienen los significados indicados en la fórmula (IA), siempre que no se indique expresamente lo contrario. En el caso de que restos individuales aparezcan varias veces dentro de un compuesto o de un radical, los restos adoptan independientemente entre sí los significados indicados, siempre que no se indique expresamente lo contrario. Por ejemplo, los restos YY en el radical R1, en el que aparecen varias veces, son idénticos o distintos, pero se seleccionan preferiblemente en cualquier caso independientemente entre sí de entre los significados indicados anteriormente y/o a continuación (por ejemplo metilo y/o etilo), siempre que no se indique expresamente lo contrario. Las denominaciones usadas en el presente documento para definir los compuestos se basan en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y en particular compuestos orgánicos. Las denominaciones para la explicación de los compuestos de la invención mencionados anteriormente tienen siempre los significados a continuación, siempre que la descripción o las reivindicaciones no indiquen lo contrario.

El término "no sustituido" significa que un radical, un grupo o un resto no porta sustituyentes. El término "sustituido" significa que un radical, un grupo o un resto porta uno o varios sustituyentes.

"Alquilo" o "A" designa en el sentido de la invención un radical hidrocarbonato saturado o insaturado, no cíclico, que no está ramificado (es lineal) o está ramificado y presenta preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, es decir alcanilo C₁₋₁₀. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetil-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, hexilo.

En una forma de realización preferida de la invención, "A" es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-7 átomos de H por Hal. Como "A" se prefiere especialmente alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-5 átomos de H por Hal. Se prefiere de manera muy especial alquilo C₁₋₄. Un alquilo C₁₋₄ es por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, 1,1,1-trifluoretilo o bromometilo, lo más preferiblemente metilo, etilo o trifluorometilo. Se entiende que los respectivos significados de "A" son independientes entre sí en los radicales R1, R3, Y y Cyc.

"Cicloalquilo" o "Cyc" designa en el sentido de la invención grupos hidrocarbonados cíclicos, no aromáticos, saturados y parcialmente insaturados, con de 1 a 3 anillos, que comprende de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, de manera especialmente preferible de 3 a 9 átomos de C. La unión a la estructura básica de fórmula (IA) puede tener lugar a través de cualquier miembro de anillo del grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilo adecuado son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclooctadienilo.

En una forma de realización preferida de la invención, "Cyc" es alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por A, Hal y/u OY. Se prefiere especialmente alquilo cíclico con 3-6 átomos de C. Se entiende que los respectivos significados de "Cyc" son independientes entre sí en los radicales R2, Ar y Het¹.

En este sentido, la estructura básica de fórmula (IA) es toda estructura genérica o no genérica, a la que pueda unirse cualquier radical en el sentido de la invención, como por ejemplo Cyc, Ar, Het¹ o Het², para llegar a un compuesto según la invención de fórmula (IA).

El término "Alk" designa en el sentido de la invención alquileo, alqueno o alquino no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, es decir alquenos C₁₋₆, alquenos C₂₋₆ y alquinos C₂₋₆. Los alquenos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinos al menos un triple enlace C-C. Los alquinos pueden presentar además al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de alquenos adecuados son metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno, isobutileno, sec-butileno, 1-, 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno. Ejemplos de alquenos adecuados alilo, vinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃; -C(=CH₂)-CH₃), 1-, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, 2-metil-1- o 2-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, 2,3-dimetil-1,3-butadienilo, 1-, 2-, 3- o 4-pentenilo y hexenilo. Ejemplos de alquino adecuados son etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH; -C≡CCH₃), 1-, 2- o 3-butinilo, pentinilo, hexinilo o pent-3-en-1-in-ilo, en particular propinilo.

En una forma de realización preferida de la invención, "Alk" es alquileo con 1-6 átomos de C, es decir metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por Hal y/o CN. Se prefiere especialmente que "Alk" signifique alquileo con 1-3 átomos de C, pudiendo estar sustituidos 1-2 átomos de H por Hal. Ejemplos especiales de esto son metileno, etileno y propileno. Se entiende que los respectivos significados de "Alk" en los radicales Y, L, Ar y Het¹ son independientes entre sí.

El término "arilo", "carboarilo" o "Ar" designa en el sentido de la invención un sistema hidrocarbonado aromático mono- o policíclico con de 3 a 14, preferiblemente de 4 a 10, de manera especialmente preferible de 5 a 8 átomos de C, que dado el caso pueden estar sustituidos. El término "arilo" incluye aquellos sistemas, en los que el ciclo aromático forma parte de un sistema bi- o policíclico, saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, por ejemplo cuando el ciclo aromático está condensado a un "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" a través de cualquier miembro de anillo del radical arilo. La unión a la estructura básica de fórmula (IA) puede tener lugar a través de cualquier miembro de anillo del grupo arilo. Ejemplos de "arilo" adecuado son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, in-danilo, in-denilo, 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-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, 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-aminocarbonilfenilo, 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- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 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.

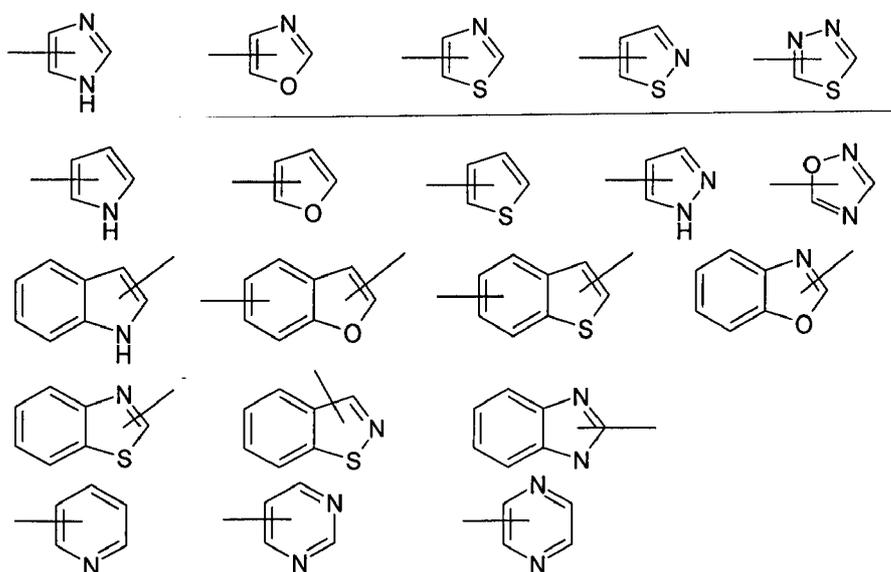
En una forma de realización preferida de la invención, "Ar" es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Y, OY, Hal, CN, COOY, -Alk-OY, NYY, -NY-COY, SiY₃, Cyc y/o fenilo. Se prefiere especialmente que "Ar" signifique fenilo no sustituido o mono- o disustituido con R3 o Hal, de manera muy especialmente preferible fenilo no sustituido o mono- o disustituido con A, OA o Hal, lo más preferiblemente fenilo no sustituido o mono- o disustituido con metilo, metoxilo o trifluorometilo.

El término "heteroarilo" designa en el sentido de la invención un radical hidrocarbonado aromático mono- o policíclico de 2 a 15, preferiblemente de 2 a 9, de manera especialmente preferible de 5, 6 ó 7 miembros, que comprende al menos 1, cuando sea apropiado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, siendo los heteroátomos idénticos o distintos. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2, 3 ó 4, y el de átomos de oxígeno y de azufre es independientemente entre sí 0 ó 1. El término "heteroarilo" incluye aquellos sistemas, en los que el ciclo aromático forma parte de un sistema bi- o policíclico, saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, por ejemplo cuando el ciclo aromático está condensado a un "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" a través de cualquier miembro de anillo del radical heteroarilo. La unión a la estructura básica de fórmula (IA) puede tener lugar a través de cualquier miembro de anillo del grupo heteroarilo, siempre que tenga sentido desde el punto de vista químico, prefiriéndose una unión a través de los átomos de C.

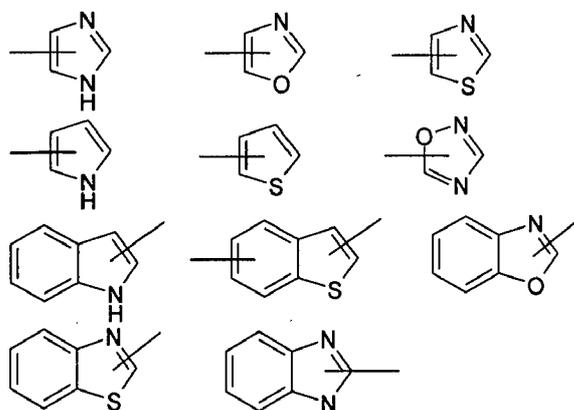
"Heteroarilo" significa, independientemente de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4-o-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 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- o 6-quinoxalino, 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- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, imidazolilo, triazinilo, ftalazinilo, indolizino, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo o acridinilo.

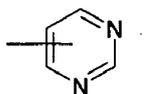
Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidratados. Por tanto, heteroarilo no sustituido también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxaniilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 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-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilen-dioxi)fenilo, o también 3,4-dihidro-2h-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Se prefiere que "heteroarilo" signifique, en el marco de "Het¹", un heterociclo con uno o dos núcleos aromático con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono-, di- o trisustituido con Y, OY, Hal, CN, COOY, -Alk-COY, -NY-COY, -NY-COY, -Alk-Het², -Alk-OCO-Het², -Alk-OCO-NY-Het², -NY-CO-Het², -NY CO-Alk-Het², -NY-CO-Het¹, SiY₃, Cyc y/o fenilo. Se prefiere especialmente que "Het¹" signifique heteroarilo con uno o dos núcleos con 2-8 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono- o disustituido con Y o Hal. De manera muy especialmente preferible, "Het¹" es heteroarilo no sustituido o mono- o disustituido con Y o Hal, seleccionado del grupo:



Se entiende que el enlace dibujado en las estructuras preferidas anteriormente y a continuación únicamente simboliza la unión con la estructura básica de fórmula (IA), sin estar limitada a uno o varios átomos de anillo determinados. En particular, en el caso de un biciclo, no se pretende que la unión esté limitada al anillo que contiene el enlace dibujado, aunque este anillo debe considerarse como preferido. Lo más preferiblemente, "Het¹" significa heteroarilo no sustituido o mono- o disustituido con A o Hal, seleccionado del grupo:

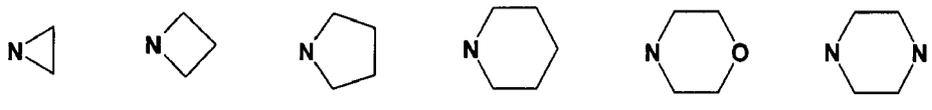




Se entiende que los respectivos significados de "Het¹" en los radicales R2 y L son independientes entre sí.

El término "heterociclo" designa en el sentido de la invención un sistema mono- o policíclico con de 3 a 20 átomos de anillo, preferiblemente de 3 a 14 átomos de anillo, de manera especialmente preferible de 3 a 10 átomos de anillo, que comprende átomos de C y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, siendo los heteroátomos idénticos o distintos. El sistema cíclico puede estar saturado o mono- o poliinsaturado. El término "heteroarilo" incluye aquellos sistemas, en los que el ciclo aromático forma parte de un sistema bi- o policíclico, saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, por ejemplo cuando el ciclo aromático está condensado a un "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" a través de cualquier miembro de anillo del radical heterociclo. La unión a la estructura básica de fórmula (IA) puede tener lugar a través de cualquier miembro de anillo del heterociclo. Ejemplos de heterociclos adecuados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirano.

En una configuración de la invención, "Het²" es un heterociclo con un núcleo, saturado, con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido con R3 y/o COY. Se prefiere que "Het²" signifique un heterociclo con un núcleo, saturado, con 2-5 átomos de C y 1-2 átomos de N y/o de O, que puede no estar sustituido o estar monosustituido con A, de manera especialmente preferible un heterociclo no sustituido o monosustituido con A, seleccionado del grupo:



de manera muy especialmente preferible pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo monosustituido con A, lo más preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo. Se entiende que los respectivos significados de "Het²" en los radicales R2, L y Het¹ son independientes entre sí.

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" designa en el sentido de la invención uno o varios átomos de flúor (F), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las denominaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren a dos, tres o cuatro sustituyentes, pudiendo seleccionarse cada sustituyente independientemente entre sí del grupo de F, Cl, Br o I. "Halógeno" quiere decir preferiblemente F, Cl o Br. Se prefieren especialmente F y Cl, en particular cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (por ejemplo CF₃ y CF₃O).

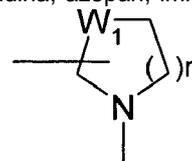
El índice n puede adoptar los valores 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente 1, 2 ó 3, de manera especialmente preferible 2.

El radical R1 significa preferiblemente H, Hal, CN, A, OA o NH₂, de manera especialmente preferible H, Hal o A.

El radical R3 significa preferiblemente A, Alk-OA, OH u OA, de manera especialmente preferible OH u OA.

El radical Y significa preferiblemente H o A.

En los compuestos de fórmula (IA) según la invención, W₂ significa un grupo CH₂. También se prefiere que W₁ signifique un grupo CH o N y W₂ signifique un grupo CH₂, mientras que en otra forma de realización preferida W₁ significa un grupo CR₃ y W₂ significa un grupo CH₂. Por consiguiente pirrolidina, piperidina, azepán, imidazolidina,



hexahidropirimidina y [1,3]diazepán son configuraciones especiales de la fórmula parcial . W₁ y W₂ son de manera especialmente preferible CH o CH₂. En este sentido, las aminas secundarias en forma de anillo pirrolidina, piperidina y azepán son configuraciones muy especialmente preferidas de la fórmula parcial mencionada anteriormente. La piperidina es la más preferida, que puede estar opcionalmente sustituida con -L-R2.

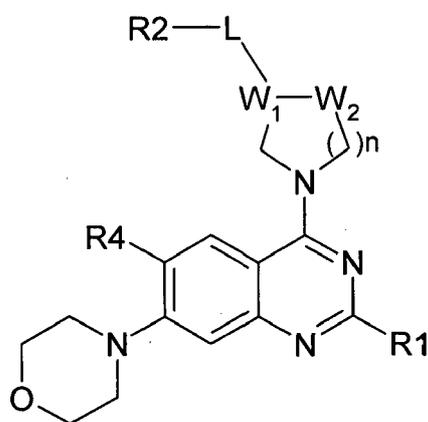
En una forma de realización aún más preferida de la invención, el grupo de unión L es un enlace sencillo, -CYR3-,

-CO-, -CO-NY-, -NY-CO-, -NY-SO₂-, -Alk- o -Alk-OAlk-.

Es una forma de realización preferida adicional de la invención, en la que el grupo de unión permanece no sustituido o está sustituido con un grupo aromático, de modo que R2 significa en particular H, Ar, Het¹ o Het², de manera especialmente preferible H, Ar o Het¹.

5 Por consiguiente, son objeto de la invención aquellos compuestos de fórmula (IA), en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados indicados anteriormente. Los radicales no designados más detalladamente en el contexto de una forma de realización de fórmula (IA), fórmula parcial de la misma o cualquier resto en la misma tendrán el significado indicado en la fórmula (IA), tal como se da a conocer en el presente documento, para alcanzar el objetivo de la invención. Es decir, que dichos radicales pueden adoptar todos los significados asignados a los mismos, tal como se describen anteriormente o a continuación, incluyendo cualquier forma de realización preferida, sin estar limitados a las mismas e independientemente de su aparición en otro contexto determinado. Se entiende en particular que cualquier forma de realización de un determinado radical puede combinarse con cualquier forma de realización de uno o varios de otros radicales.

15 Según la presente invención, se proporcionan de manera correspondiente derivados de morfolinilquinazolina de fórmula (IA)



(IA)

en la que

W₁ significa CR₃ o N, y

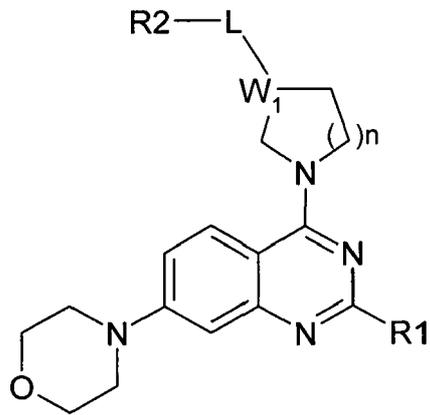
W₂ significa CH₂, y

20 R₁, R₂, R₃, R₄, Y, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado anteriormente,

y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

El grupo CR₃ en W₁ está configurado preferiblemente como grupo CH, de modo que se prefieren CH o N para W₁, de manera especialmente preferible CH. En otra forma de realización de W₁ puede significar exclusivamente CR₃.

25 En una configuración especialmente preferida de la presente invención se proporcionan derivados de morfolinilquinazolina de fórmula parcial (IB)



(IB)

en la que

W₁ significa CH o N,

R₁ significa H, Hal, CN, A, OA o NH₂,

5 R₂ significa H, Ar, Het¹ o Het²,

R₃ significa A, Alk-OH, OH u OA,

Y significa H, A o Alk-OA,

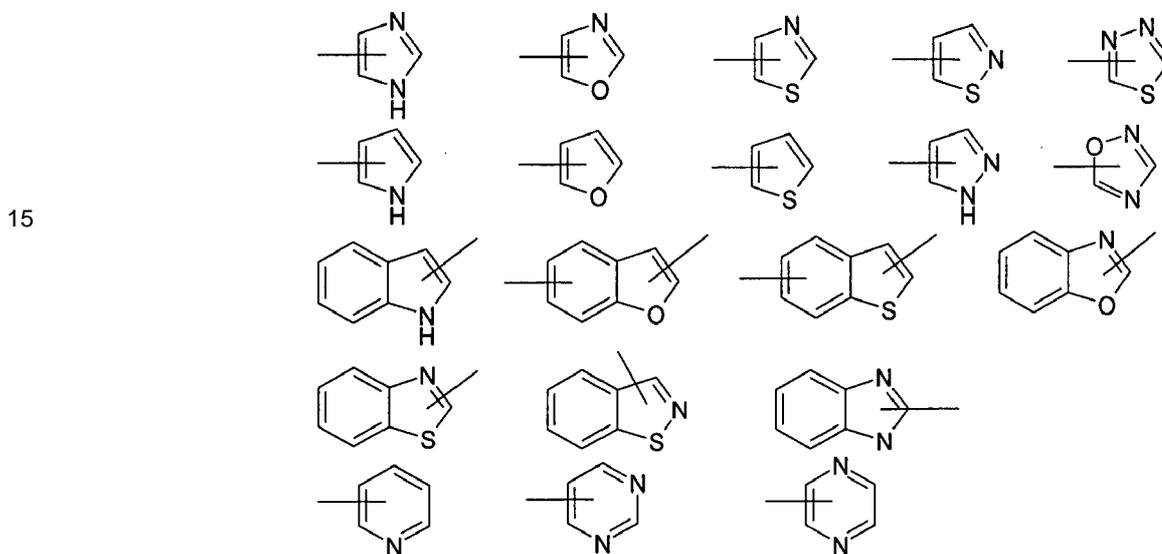
L significa enlace sencillo, -CYR₃-, -CO-, -CO-NY-, -NY-CO-, -NY-SO₂-, -Alk- o -Alk-OAlk-,

10 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-5 átomos de H por Hal,

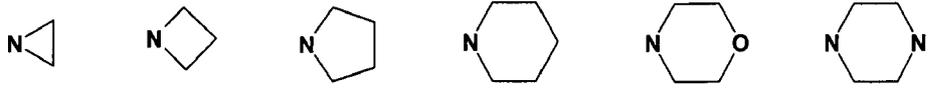
Alk significa alquileno con 1-3 átomos de C, pudiendo estar sustituidos 1-2 átomos de H por Hal,

Ar significa fenilo no sustituido o mono- o disustituido con R₃ o Hal,

Het¹ significa heteroarilo no sustituido o mono- o disustituido con Y o Hal seleccionado del grupo:



Het² significa un heterociclo no sustituido o monosustituido con A del grupo:

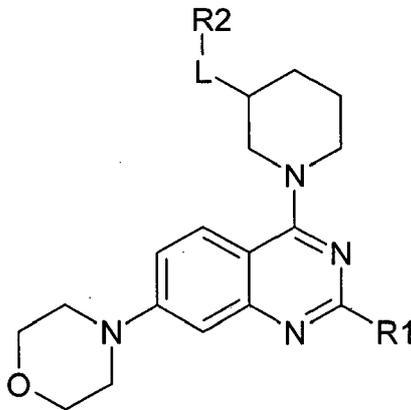


Hal significa F, Cl o Br, y

n significa 1, 2 ó 3,

5 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una configuración muy especialmente preferida de la presente invención se proporcionan derivados de morfolinilquinazolina de fórmula parcial (IC)



(IC)

en la que

10 R1 significa H, Hal o A,

R2 significa H, Ar o Het¹,

Y significa H o A,

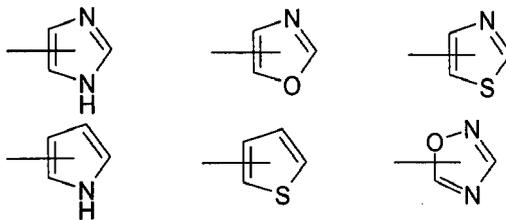
L significa enlace sencillo, -C(Y)(OH)-, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-SO₂ o -Alk-,

15 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-3 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-3 átomos de H por Hal,

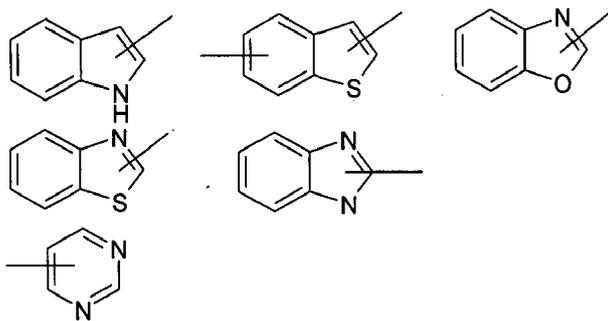
Alk significa alquileno con 1-2 átomos de C, pudiendo estar sustituidos 1-2 átomos de H por Hal,

Ar significa fenilo no sustituido o mono- o disustituido con A, OA o Hal,

Het¹ significa heteroarilo no sustituido o mono- o disustituido con A o Hal del grupo:



20



Het² significa pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, y

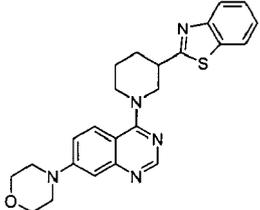
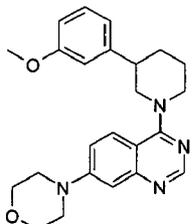
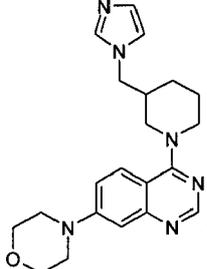
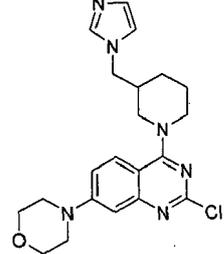
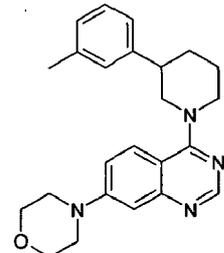
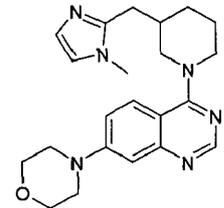
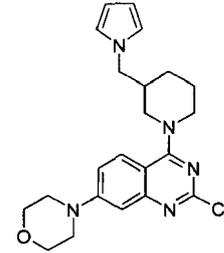
5 Hal significa F o Cl,

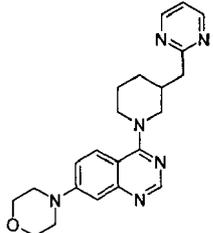
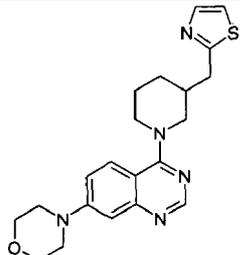
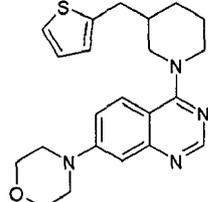
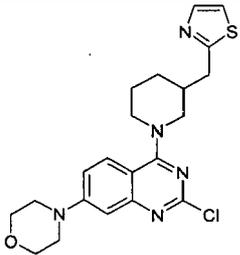
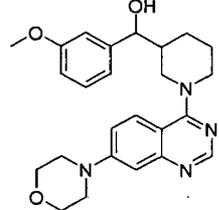
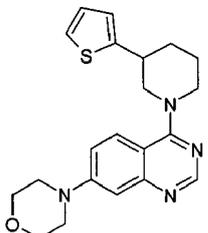
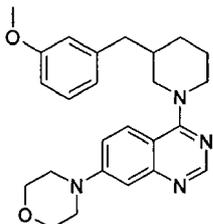
y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

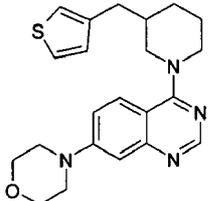
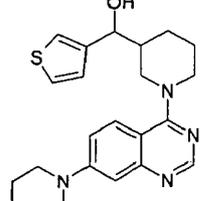
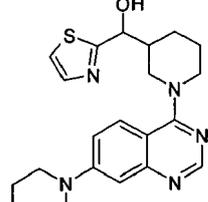
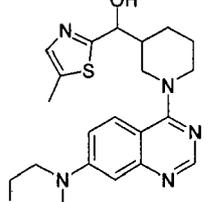
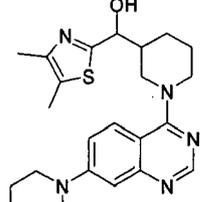
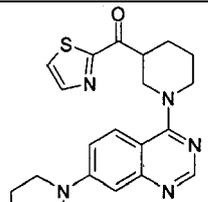
Los más preferidos son aquellos compuestos de fórmulas (IA), (IB) y (IC), que se recopilan en la tabla 1.

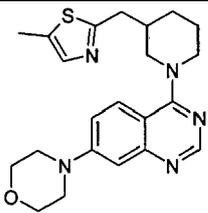
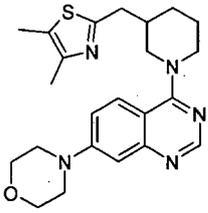
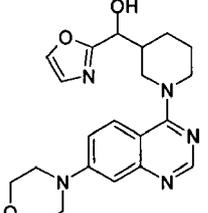
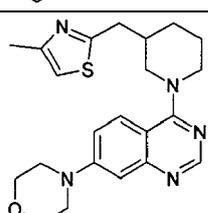
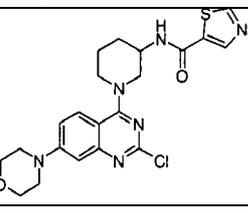
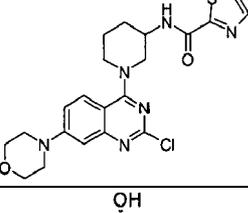
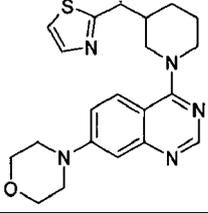
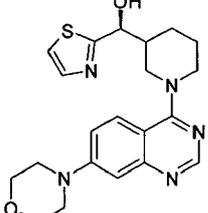
Tabla 1: Compuestos preferidos de fórmulas (IA), (IB) y (IC)

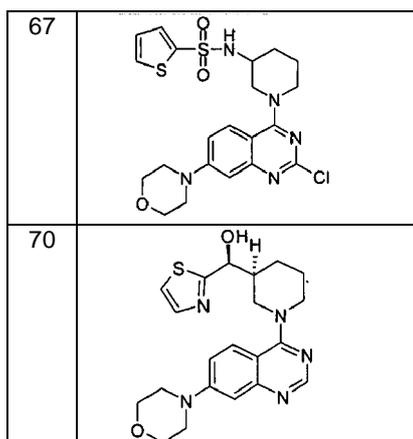
1	
2	
4	
6	
13	

14	
22	
23	
25	
27	
29	
30	

31	
32	
33	
36	
38	
40	
41	

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

51	
52	
53	
56	
59	
60	
65	
66	



5 Los compuestos de fórmula (IA) y también las sustancias de partida para su producción se producen según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y/o los conocidos por el experto en la técnica, así como en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto, pueden usarse también variantes en sí conocidas que no se mencionan más detalladamente en el presente documento.

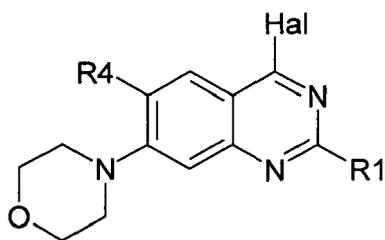
El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre -15°C y 150°C, normalmente entre 10°C y 100°C, de manera especialmente preferible entre 20°C y 70°C.

10 La reacción tiene lugar en un disolvente inerte y por regla general en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilaminina, piridina, quinolina, piperidina o dietanolamina. También puede ser favorable la adición de un bicarbonato, carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Como bases son adecuados óxidos de metal, como por ejemplo óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo hidróxido de bario e hidróxido de calcio) y alcoholatos de metales alcalinos (por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio).

20 Como disolventes inertes son adecuados, entre otros, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de dichos disolventes. Se prefieren especialmente los éteres de glicol, tales como monometil éter de etilenglicol, THF, diclorometano y/o DMF.

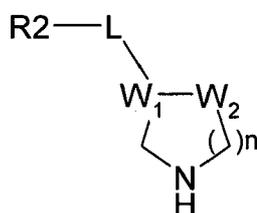
30 Los compuestos de fórmula (IA) pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III). Por tanto, también es objeto de la presente invención un procedimiento para producir compuestos de fórmula (IA) y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos con las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

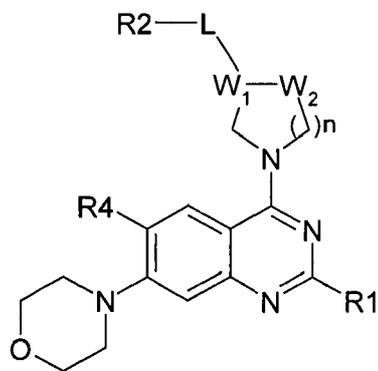
en la que R1, R4, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado anteriormente,
con un compuesto de fórmula (III)



(III)

5 en la que R2, R3, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado anteriormente,

obteniendo los compuestos de fórmula (IA)



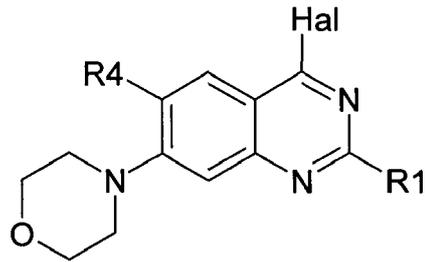
(IA)

10 en la que R1, R2, R3, R4, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado anteriormente,

y dado el caso

(b) convertir una base o ácido de los compuestos de fórmula (IA) en una de sus sales.

La invención se refiere también a compuestos intermedios de fórmula (II)



(II)

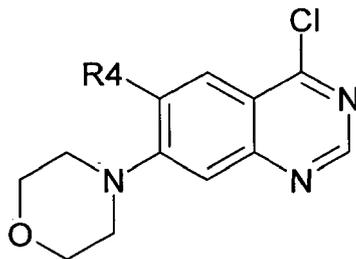
en la que

R1 significa H, CN, A, OY, NYY o -NH-C(NYY)=NY, y

R4, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

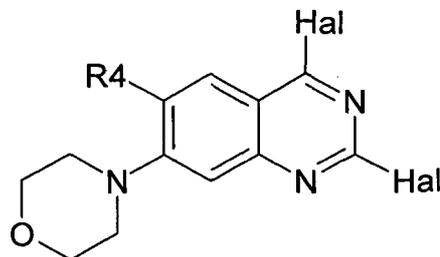
- 5 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención se proporcionan compuestos intermedios de fórmula parcial (IIB)



(IIB)

- 10 en la que R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente, siendo R4 en particular H, y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. También es objeto de la invención un procedimiento para producir compuestos intermedios de fórmula (II), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIC)



(IIC)

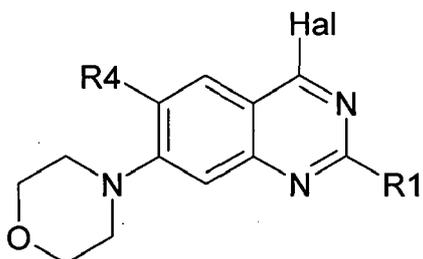
- 15 en la que R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente,
con un compuesto X-R1, en la que

X significa un elemento del 1^{er} grupo principal, y

R1 significa H, CN, A, OY, NYY o -NH-C(NYY)=NY,

con la condición de que H2 está excluido para X-R1, y

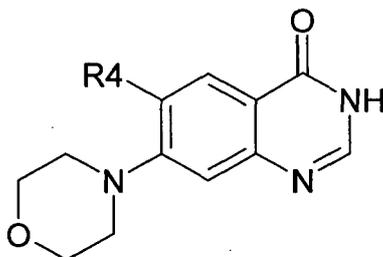
Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado anteriormente,
obteniendo los compuestos intermedios de fórmula (II)



(II)

en la que R1, R4, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado en la fórmula (IIC).

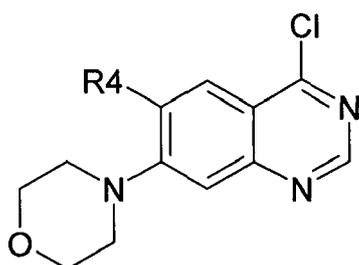
- 5 También se da a conocer un procedimiento para producir compuestos intermedios de fórmula parcial (IIB), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IID)



(IID)

en la que R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

- 10 con un agente de halogenación en una amina, preferiblemente una amina orgánica, obteniendo los compuestos intermedios de fórmula parcial (IIB)

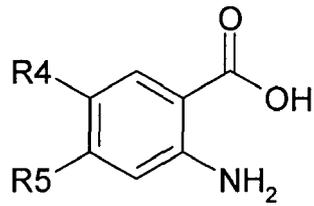


(IIB)

en la que R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente.

Además se da a conocer un procedimiento para producir compuestos de fórmula (II) con las siguientes etapas:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIE)



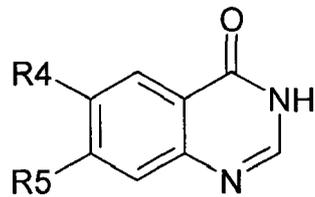
(IIE)

en la que

R5 significa morfolinilo o Hal, y

R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

5 con acetato de formamidina en un alcohol obteniendo los compuestos de fórmula (IID-1)



(IID-1)

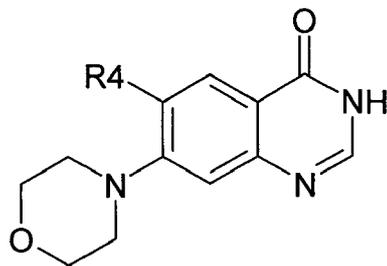
en la que

R5 significa morfolinilo o Hal, y

R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

10 y cuando R5 es Hal

(b) hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IID-1) con morfolina obteniendo los compuestos de fórmula (IID)



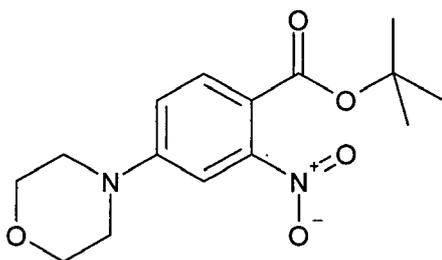
(IID)

en la que R4 y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

y las etapas (b') y dado el caso (b'') tal como en la reivindicación 8.

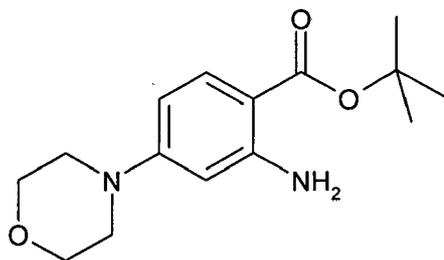
15 Además se da a conocer un procedimiento para producir compuestos de fórmula (IIE) con las siguientes etapas:

(a) reducir el grupo nitro de un compuesto de fórmula (IIF)



(IIF)

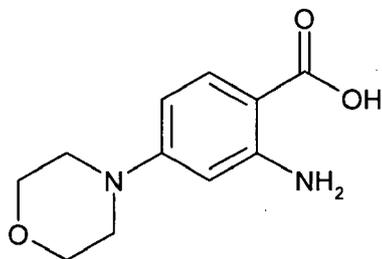
obteniendo un compuesto de fórmula (IIG)



(IIG)

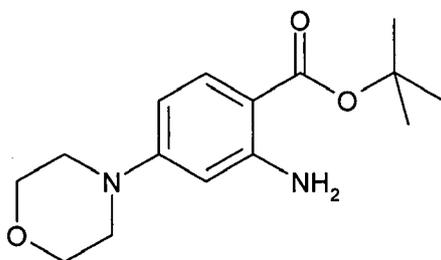
y

- 5 (b) saponificar el compuesto de fórmula (IIG) obteniendo el compuesto de fórmula (IIE-1)



(IIE-1).

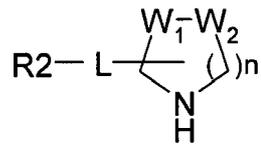
Además se da a conocer el compuesto de fórmula (IIG)



(IIG)

y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos.

- 10 Además se dan a conocer compuestos intermedios de fórmula (III)

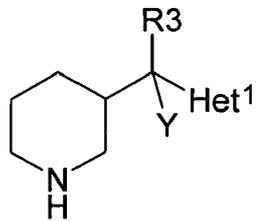


(III)

en la que R2, R3, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado anteriormente,

y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

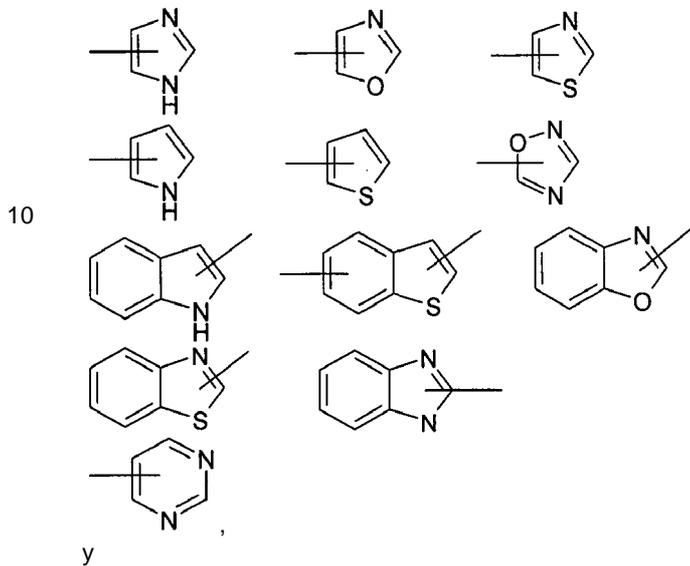
5 Adicionalmente se dan a conocer compuestos intermedios de fórmula parcial (IIIA)



(IIIA)

en la que

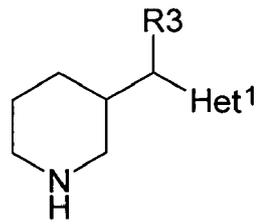
Het¹ significa heteroarilo no sustituido del grupo:



15 R3, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

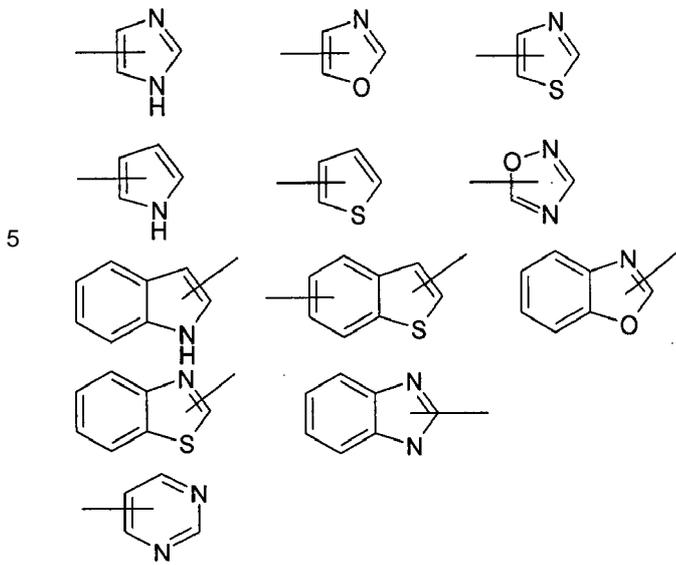
También se dan a conocer compuestos intermedios de fórmula parcial (IIIB)



(IIIB)

en la que

Het¹ significa heteroarilo no sustituido del grupo:



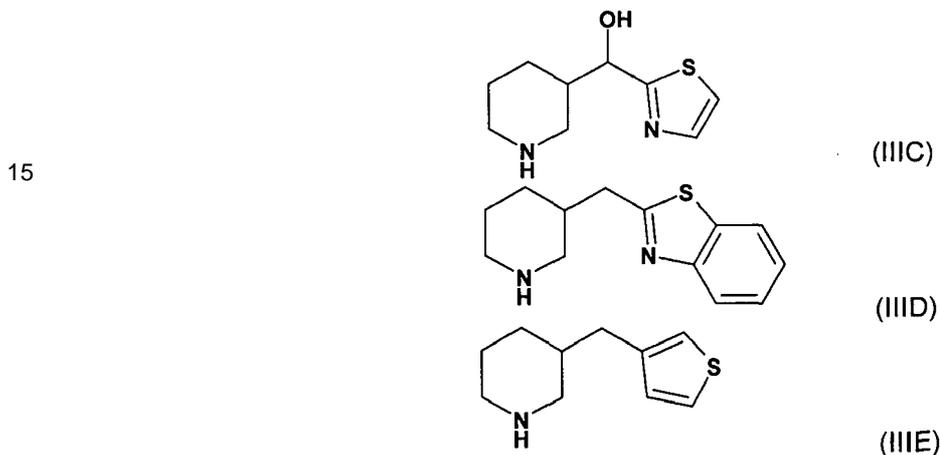
y

10 R3 significa H, OH u OA, y

A y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

A modo de ejemplo se dan a conocer compuestos intermedios de fórmulas parciales (IIIC), (IIID) y (IIIE)



y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

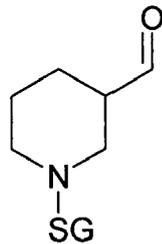
Además se da a conocer un procedimiento para producir compuestos intermedios de fórmula parcial (IIIB) con las siguientes etapas:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto R4-Het¹, en el que

R4 significa H o Hal, y

Het¹ y Hal presentan el significado indicado en la fórmula (IIIB),

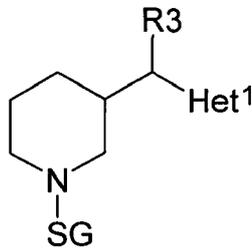
con un compuesto de fórmula (IIIF)



(IIIF)

- 10 en la que SG significa grupo protector,

obteniendo un compuesto (IIIG)



(IIIG)

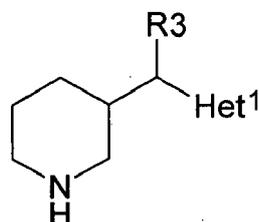
en la que

SG significa grupo protector, y

- 15 Het¹, R3, A y Hal presentan el significado indicado anteriormente,

y

- (b) disociar el grupo protector y opcionalmente el grupo R3 en condiciones de reacción ácidas obteniendo los compuestos intermedios de fórmula (IIIB)



(IIIB)

en la que Het¹, R3, A y Hal presentan el significado indicado anteriormente.

Los compuestos de partida se conocen por regla general. Si son nuevos, entonces pueden producirse según métodos en sí conocidos. Los compuestos de fórmulas (IIC) y (IIIF) pueden proporcionarse según métodos conocidos. En caso de que se desee, las sustancias de partida pueden formarse *in situ*, de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que se hacen reaccionar inmediatamente para dar los compuestos según la invención. También es posible realizar la reacción por etapas.

Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma no de sal definitiva. Por otro lado, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según la manera de proceder conocida en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmulas (IA), (II) y (III) así como de sus fórmulas parciales se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que los compuestos contengan un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo hidróxido de bario y hidróxido de calcio), alcoholatos de metales alcalinos (por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio) así como diferentes bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Una base de fórmulas (IA), (II) y (III) así como sus fórmulas parciales puede transformarse con un ácido en la sal de adición de ácido correspondiente, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, como por ejemplo etanol, y la evaporación a continuación. Para esta reacción se tienen en cuenta en particular ácidos, que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, como por ejemplo halogenuros de hidrógeno (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico), otros ácidos minerales y sus sales correspondientes (por ejemplo sulfato, nitrato o fosfato y similares), alquil y monoarilsulfonatos (por ejemplo etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato) así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes (por ejemplo acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares). Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inocuos, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula (IA).

En cuanto a lo dicho anteriormente, se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto debe entenderse un principio activo, que contiene un compuesto de fórmula (IA) en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo puede conferir a este principio activo también en primer lugar una propiedad farmacocinética deseada y puede incluso influir positivamente en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos según la invención puede ser quirales debido a su estructura molecular y por consiguiente aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por tanto pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. Dado que la eficacia farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (IA) puede ser diferente, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya el producto intermedio puede separarse en compuestos enantioméricos, mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o utilizarse ya como tal en la síntesis.

Se encontró sorprendentemente que los compuestos según la invención provocan una inhibición específica de las serina-treonina-proteína cinasas. Por tanto, un objeto adicional de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (IA) o fórmulas parciales de la misma y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para inhibir serina-treonina-proteína cinasas, preferiblemente PIKK, de manera especialmente preferible DNA-PK. El término "inhibición" se refiere a cualquier reducción de la actividad, que se base en la acción de los compuestos específicos según la invención, pudiendo estos últimos interactuar con la molécula diana de tal manera se permite un reconocimiento, una unión y un bloqueo. Los compuestos se caracterizan por una alta afinidad con al menos una serina-treonina-proteína cinasa, con lo que se garantiza una unión fiable y un bloqueo preferiblemente completo de la actividad cinasa. Los compuestos son de manera especialmente preferible mono-específicos, para garantizar un reconocimiento exclusivo e inmediato de la cinasa seleccionada. En este sentido, el término "reconocimiento" se refiere a cualquier tipo de interacción entre el compuesto y dichas moléculas diana, en particular enlaces covalentes o no covalentes, como por ejemplo un enlace covalente, interacciones hidrófobas/hidrófilas, fuerzas de van der Waals, atracción iónica, puentes de hidrógeno, interacciones ligando-receptor, apareamientos de bases de nucleótidos o interacciones entre epítopo y el punto de unión a anticuerpo.

Los compuestos según la invención muestran una actividad biológica ventajosa, que puede demostrarse en las pruebas descritas en el presente documento, como por ejemplo ensayos a base de enzimas. La medición de la actividad cinasa es una técnica ampliamente conocida por el experto en la técnica. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para determinar la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo histona (Alessi *et al.* (1996) FEBS Lett. 399(3): 333) o la proteína básica de mielina (Campos-González y Glenney (1992) JBC 267:

14535). Para la identificación de inhibidores de cinasa están disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.* (2002) *J Biomolecular Screening* 7: 11) y el ensayo con placa de protección (FlashPlate) se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o un péptido como sustrato con ATP. En caso de haber un compuesto inhibidor no puede detectarse una señal radiactiva o solo una reducida. Además las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización por fluorescencia (FP) son útiles como procedimientos de ensayo (Sills *et al.* (2002) *J Biomolecular Screening* 191). Otros procedimientos de ELISA no radiactivos usan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho-AK se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse con un segundo anticuerpo anti-cabra conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia.

El uso mencionado anteriormente de los compuestos puede tener lugar en modelos *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo, que es suficiente para permitir a los agentes activos inducir muerte celular o inhibir la proliferación celular, vitalidad celular o migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Entonces se determina la cantidad de células que quedan tras el tratamiento. El uso *in vitro* tiene lugar en particular en muestras de especies de mamíferos, que padecen cáncer, tumores, metástasis, alteraciones de la angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunitarias y/o procesos de envejecimiento patológicos. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo a una especie de primate, en particular al ser humano, pero también a roedores (incluyendo ratones, ratas y hámsteres), conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para estudios experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

Las pruebas de varios compuestos específicos permiten la elección del principio activo, que parece más adecuado para el tratamiento del paciente. La dosis *in vivo* del compuesto seleccionado se adapta ventajosamente a la susceptibilidad de la cinasa y/o la gravedad de la enfermedad del paciente con vistas a los datos *in vitro*, con lo que se aumenta notablemente la eficacia terapéutica. La dosis varía en función del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. La siguiente enseñanza de la invención y sus formas de realización relativas al uso de compuestos de fórmula (IA) para la producción de un fármaco para la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución es válida y puede aplicarse sin limitaciones al uso de los compuestos para inhibir la actividad cinasa, siempre que resulte lógico.

En general se continúa con el tratamiento hasta que se produce una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuarse con el mismo hasta que no pueda detectarse esencialmente ninguna célula no deseada en el cuerpo. En las pruebas de este tipo, los compuestos según la invención muestran y provocan un efecto inhibidor, que se documenta habitualmente mediante valores de CI_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar. La cinasa se inhibe en particular en un 50%, cuando la concentración de los compuestos es menor de 1 μM , preferiblemente menor de 0,5 μM , de manera especialmente preferible menor de 0,1 μM . Esta concentración se denomina valor de CI_{50} .

También es objeto de la invención un fármaco que comprende al menos un compuesto de fórmula (IA) o fórmulas parciales de la misma y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. Además es objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (IA) o fórmulas parciales de la misma y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, junto con excipientes farmacéuticamente compatibles.

En este sentido, un "fármaco", "medicamento" así como una "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" es cualquier agente, que pueda utilizarse en la profilaxis, la terapia, el control de la evolución o el tratamiento posterior de pacientes, que muestre al menos temporalmente una modificación patogénica del estado general o del estado de partes individuales del organismo del paciente, preferiblemente como consecuencia de cáncer, tumores, metástasis, alteraciones de la angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunitarias y/o procesos de envejecimiento acelerados, de manera especialmente preferible como consecuencia de cáncer, tumores, metástasis y/o alteraciones de la angiogénesis.

Para aumentar la acción protectora o terapéutica de los compuestos según la invención pueden añadirse adyuvantes farmacéuticamente compatibles. En el sentido de la invención, cualquier sustancia que con los compuestos según de la invención permita, refuerce o modifique una acción es un "adyuvante". Adyuvantes conocidos son, por ejemplo, compuestos de aluminio, como por ejemplo hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, como por ejemplo QS 21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, como por ejemplo interferón-gamma o TNF, MF 59, fosfatidilcolina, escualeno o polioles. Igualmente, la aplicación conjunta de albúmina de huevo en adyuvante completo de Freund puede provocar una inmunidad mediada por células aumentada y con ello

respaldar la acción de los anticuerpos neutralizantes formados. Por lo demás, ADN, que tiene una propiedad inmunoestimuladora, o que codifica para una proteína con efecto adyuvante, como por ejemplo una citocina, puede aplicarse en paralelo o en un constructo.

5 La incorporación del agente farmacéutico en una célula o en un organismo puede tener lugar según la invención de cualquier manera que permita que las cinasas se pongan en contacto con los compuestos contenidos en la composición, como consecuencia de lo cual se induce una respuesta. El agente farmacéutico de la presente invención puede aplicarse por vía oral, por vía transdérmica, por vía transmucosa, por vía transuretral, por vía vaginal, por vía rectal, por vía pulmonar, por vía enteral y/o por vía parenteral. El tipo de administración seleccionado depende de la indicación, de la dosis que debe administrarse, de parámetros específicos del individuo, etc. En particular, los diferentes tipos de administración permiten una terapia específica del sitio, que minimiza los efectos secundarios y reduce la dosis de principio activo. Inyecciones muy especialmente preferidas son la inyección intradérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La aplicación puede tener lugar, por ejemplo, con ayuda de denominadas pistolas de inoculación o por medio de jeringuillas. También es posible proporcionar la sustancia como aerosol, que lo inhala el individuo, preferiblemente un paciente humano.

15 Las formas de administración del agente farmacéutico se producen con los diluyentes y/o vehículos sólidos o líquidos habituales y los excipientes utilizados habitualmente de manera correspondiente al tipo de aplicación correspondiente en una dosificación adecuada y de manera en sí conocida. Básicamente, excipientes farmacéuticamente aceptables y conocidos por el experto en la técnica también pueden formar parte del agente farmacéutico según la invención, variando la cantidad del material de excipiente, que se combina con el principio activo para producir una dosificación individual, en función del individuo que va a tratarse y del tipo de administración. Estos aditivos farmacéuticamente compatibles comprenden sales, tampones, cargas, estabilizadores, agentes complejantes, antioxidantes, disolventes, aglutinantes, lubricantes, recubrimientos de comprimidos, saborizantes, colorantes, conservantes, agentes de ajuste y similares. Ejemplos de tales excipientes son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicol, polietilenglicol, triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono, como por ejemplo lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

La formulación farmacéutica puede estar presente como comprimido, comprimido recubierto, gragea, comprimido para chupar, cápsula, pastilla, polvo, granulado, jarabe, jugo, gotas, disolución, dispersión, suspensión, supositorio, emulsión, implante, crema, gel, pomada, pasta, loción, suero, aceite, pulverización, aerosol, adhesivo, apósito o vendaje. Como forma de administración oral se preparan preferiblemente comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, comprimidos para chupar, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos, jarabes, jugos, gotas, disoluciones, dispersiones o suspensiones, también como forma de reservorio. Por lo demás deben tenerse en cuenta las formas farmacológicas parenterales, como por ejemplo supositorios, suspensiones, emulsiones, implantes o disoluciones, preferiblemente disoluciones oleosas o acuosas. Para la aplicación tópica, el principio activo farmacológico se formula de la manera habitual con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo celulosa microcristalina, y dado el caso excipientes adicionales, como por ejemplo agentes hidratantes, para dar formulaciones sólidas que pueden aplicarse sobre la piel, como por ejemplo cremas, geles, pomadas, pastas, polvos o emulsiones, o para dar formulaciones líquidas que pueden aplicarse sobre la piel, como por ejemplo disoluciones, suspensiones, lociones, sueros, aceites, pulverizaciones o aerosoles. Preferiblemente, el agente farmacéutico se encuentra como disolución para inyección. Para la producción de la disolución para inyección pueden usarse medios acuosos, como por ejemplo agua destilada o soluciones salinas fisiológicas, incluyendo estas últimas sales de adición de ácido y de base. El agente farmacéutico también puede encontrarse como composición sólida, por ejemplo en estado liofilizado, y luego prepararse mediante la adición de un agente de disolución, como por ejemplo agua destilada, antes de su uso. El experto en la técnica está familiarizado con los fundamentos de la producción de liofilizados.

45 La concentración del compuesto activo en la formulación puede ascender a del 0,1 al 100 por cien en peso. Resulta decisivo que la composición farmacéutica comprenda como principio activo una cantidad eficaz del compuesto junto con los excipientes farmacéuticamente compatibles. Los términos "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" se usan en el presente documento de manera intercambiable y designan una cantidad del principio activo farmacéutico, que tiene una acción profiláctica o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o variación patológica en una célula, un tejido, un órgano o un mamífero. Una "acción profiláctica" impide la aparición de una enfermedad o incluso la infección con un patógeno tras la entrada de representantes individuales, de tal manera que se propagación posterior se reduce enormemente o incluso se inactiva completamente. Una "acción profiláctica" comprende también el aumento de la función fisiológica normal. Una profilaxis es aconsejable en particular cuando un individuo presenta predisposición para la aparición de las enfermedades mencionadas anteriormente, tal como por ejemplo una predisposición familiar, un defecto génico o una enfermedad superada recientemente. Una "acción terapéuticamente relevante" libra parcial o completamente de uno, varios o todos los síntomas de enfermedad o conduce a la inversión parcial o completa de uno, varios o todos los parámetros fisiológicos o bioquímicos, que están relacionados con la enfermedad o la variación patológica o provocan la misma, al estado normal. También se entiende el control de la evolución como una especie de tratamiento terapéutico, cuando los compuestos se administran en determinados intervalos, por ejemplo para eliminar completamente los síntomas de una enfermedad. Las respectiva dosis o el intervalo de dosis para la administración de los compuestos según la invención es suficientemente grande, para

conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado de la inducción de una respuesta biológica o médica. En general, la dosis variará con la edad, la constitución y el género del paciente así como tendrá en cuenta la gravedad de la enfermedad. Se entiende que la dosis específica, la frecuencia y la duración de la administración dependen además de un gran número de factores, como por ejemplo la capacidad de direccionamiento a la diana y de unión de los compuestos, hábitos alimenticios del individuo que va a tratarse, el tipo de administración, tasa de excreción y la combinación con otros medicamentos. La dosis individual puede ajustarse tanto con respecto a la enfermedad primaria como con respecto a la aparición de posibles complicaciones. La dosis exacta puede establecerse por parte de un experto en la técnica con medios y métodos conocidos. Esta enseñanza de la invención es válida y puede aplicarse sin limitaciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (IA), siempre que parezca lógico.

En una forma de realización de la invención, los compuestos se administran en una dosis de desde 0,01 mg hasta 1 g por unidad de dosificación, preferiblemente de entre 1 y 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 a 100 mg. La dosificación diaria se encuentra en particular a entre 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal.

Para respaldar la acción medicinal, la composición farmacéutica en una configuración de la invención también puede comprender uno o varios principios activos, siendo concebible una administración simultánea o sucesiva. La acción terapéutica de la composición farmacéutica según la invención puede consistir, por ejemplo, en que mediante la inhibición de la DNA-PK como efecto secundario deseado determinados agentes anticancerígenos o mediante la disminución de la dosis se reduce el número de los efectos secundarios de estos medicamentos.

En una forma de realización preferida de la invención, la composición farmacéutica según la invención se combina con un agente anticancerígeno. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente, que se administra a un paciente con cáncer, tumores, metástasis y/o alteraciones de la angiogénesis con el propósito de tratar el cáncer. El agente anticancerígeno se selecciona de manera especialmente preferible del grupo que comprende citocinas, quimiocinas, agentes proapoptóticos, interferonas, compuestos radiactivos, moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor de retinoides, citotóxicos, citostáticos, inhibidores de la prenil proteintransferasa e inhibidores de la angiogénesis o combinaciones de los mismos. Se prefiere que el agente anticancerígeno varíe, en particular debilita, el metabolismo de ácido nucleico y/o de 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, la apoptosis o combinaciones de los mismos.

La invención también puede aplicarse como kit, que contiene los compuestos según la invención. El kit está compuesto por envases separados de (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional. El kit contiene recipientes adecuados, como por ejemplo cajas o cajas de cartón, frascos individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo farmacológico adicional se encuentran en forma disuelta o liofilizada. El kit de la invención también puede contener un artículo, que contiene instrucciones por escrito o remite al usuario a instrucciones por escrito, que explican el manejo de los compuestos de la invención.

Según la invención, los compuestos de fórmula (IA) o sus fórmulas parciales y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, se usan para la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de enfermedades, que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de serina-treonina-proteína cinasas. Por tanto, también es objeto de la presente invención el uso de compuestos de fórmula (IA) o sus fórmulas parciales y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para producir un fármaco para la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de enfermedades, que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de serina-treonina-proteína cinasas. Según la invención, son adecuados compuestos de fórmula (IA) o sus fórmulas parciales y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de enfermedades, que están provocadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de serina-treonina-proteína cinasas. Para la identificación de una ruta de transmisión de señales correspondiente y para detectar interacciones entre diferentes rutas de transmisión de señales, se han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (Khawaja *et al.* (1997) EMBO 16: 2783) y modelos de animales transgénicos (White *et al.* (2001) Oncogene 20: 7064). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos de interacción, para modular la señal (Stefens *et al.* (2000) Biochemical J 351: 95). Además, los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para las pruebas de rutas de transmisión de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud. Tal como se dice en el presente documento, estas rutas de señalización son relevantes para diferentes enfermedades. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de enfermedades, que dependen de rutas

de señalización con la participación de serina-treonina-proteína cinasas.

Según la invención, los compuestos de fórmula (IA) o sus fórmulas parciales y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, son adecuados para su uso en la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de cáncer, tumores, metástasis, alteraciones de la angiogénesis, enfermedades retrovirales y/o enfermedades inmunitarias, en particular cáncer, tumores, metástasis y/o alteraciones de la angiogénesis. Según la invención, los compuestos de fórmula (IA) o sus fórmulas parciales y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, también son adecuados para su uso en la ralentización de procesos de envejecimiento, teniendo lugar la ralentización mediante la comparación de la duración de la vida del huésped tratado o sus células, cultivos celulares, tejidos u órganos con controles positivos o negativos correspondientes y/o estadísticas. Se entiende que también el huésped de los compuestos farmacéuticos está comprendido en el alcance de protección de la presente invención.

El tumor se selecciona en particular del grupo de enfermedades del epitelio escamoso simple, vejiga, estómago, riñones, cabeza, cuello, esófago, cuello uterino, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, laringe, pulmón, piel, sangre y sistema inmunitario, y/o el cáncer se selecciona del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma intestinal, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

Una configuración adicional de la presente invención se refiere a los compuestos según la invención en combinación con radioterapia y/o con al menos un principio activo adicional, preferiblemente en combinación con radioterapia y/o un agente anticancerígeno. Los compuestos según la invención consiguen en el caso de irradiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes efectos sinérgicos y/o restablecen la eficacia de las irradiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes. El efecto sinérgico de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia se describe en el estado de la técnica (documento WO 00/61186). Como principios activos farmacológicos adicionales se prefieren especialmente aquellos agentes quimioterápicos que inhiben la angiogénesis y de ese modo inhiben el crecimiento y la propagación de células tumorales. Ejemplos de estos son inhibidores del receptor VEGF, que contienen ribozimas y antisentido, que van dirigidos a los receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina. Ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con los compuestos según la invención, contienen en general agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxina, una enzima antineoplásica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazona, mitoxantrona o complejos de coordinación de platino. En otra forma de realización, el agente anticancerígeno se selecciona de manera especialmente preferible del grupo de modulador del receptor de estrógenos, modulador del receptor de andrógenos, modulador del receptor de retinoides, agente citotóxico, agente citostático, inhibidor de la prenil-proteína transferasa e inhibidor de la angiogénesis. Por lo demás, la enseñanza anterior de la invención y sus formas de realización relativas a la composición farmacéutica son válidas y pueden aplicarse sin limitaciones a la segunda indicación médica, siempre que parezca lógico. Una forma de realización muy especialmente preferida comprende los compuestos según la invención en combinación con radioterapia y/o un agente citostático.

Una configuración aún adicional de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (IA) y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para sensibilizar células cancerosas frente a agentes anticancerígenos y/o radiación ionizante con la condición de que la sensibilización no tenga lugar *in vivo* en el cuerpo humano. La sensibilización tiene lugar preferiblemente *ex vivo* o *in vitro*, administrándose los compuestos a células, cultivos celulares, tejidos u órganos, que comprenden serina-treonina-proteína cinasas. El uso *ex vivo* se aplica en particular a células animales, que proceden de un organismo animal, que está afectado por una enfermedad, que se selecciona del grupo de cáncer, tumores, metástasis y/o alteraciones de la angiogénesis. Las células tratadas *ex vivo* pueden o bien seguir manteniéndose en cultivo para estudios posteriores o bien trasplantarse a un animal, pudiendo tratarse del animal huésped o de otro animal. La sensibilización *ex vivo* según la invención es particularmente ventajosa para someter a prueba la acción específica de los compuestos, de modo que evaluando estos datos *ex vivo* pueden ajustarse previamente la dosis *in vivo* de manera correspondiente. Como resultado de esto se aumenta significativamente el efecto terapéutico.

La invención enseña además un procedimiento para la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de cáncer, tumores, metástasis, alteraciones de la angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunitarias y/o procesos de envejecimiento, administrándose una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, a un sujeto que va a tratarse. Sujetos preferidos en el sentido de la invención son el ser humano o un animal, de manera especialmente preferible el ser humano. En este sentido, el experto en la técnica conoce que puede aplicar los compuestos según la invención, que naturalmente también pueden usarse como agente farmacéutico según la invención, en diferentes dosificaciones a un organismo, en particular a un paciente humano. La cantidad eficaz y el tipo de aplicación pueden determinarse por parte del experto en la técnica mediante ensayos de rutina. La enseñanza anterior de la invención y sus formas de realización son válidas y pueden aplicarse sin limitaciones al procedimiento de tratamiento, siempre que parezca lógico.

El experto en la técnica está familiarizado con todos los componentes mencionados así como con componentes adicionales y pueden recibir en ensayos de rutina una configuración especial para la enseñanza según la invención. Todos los documentos citados en la descripción se incorporan por la presente como referencia en su totalidad en la divulgación de la presente invención.

5 En el marco de la invención presentada en el presente documento se proporcionaron por primera vez compuestos de morfolinilquinazolina novedosos de fórmula (IA). Los compuestos según la invención activan de manera afin y/o selectiva serina-treonina-proteína cinasas, en particular DNA-PK. Los compuestos de fórmula (IA) y sus derivados se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costes de producción y fácil manipulación. En estas propiedades se basan el modo de acción reproducible, incluyendo la ausencia de reactividades cruzadas, y la interacción fiable y segura con las estructuras diana correspondientes. La invención también contiene el uso de los presentes derivados de morfolinilquinazolina para inhibir, regular y/o modular la cascada de señalización de serina-treonina-proteína cinasas, en particular DNA-PK, y ofrece por tanto herramientas novedosas para la investigación y/o el diagnóstico.

15 Los fármacos y las composiciones farmacéuticas, que contienen dichos compuestos, y la utilización de estos compuestos para el tratamiento de alteraciones mediadas por cinasa son además un enfoque muy prometedor para un amplio espectro de terapias, con las que puede conseguirse en el ser humano y en un animal una reducción directa e inmediata de síntomas. Esto es especialmente ventajoso para la lucha eficaz contra enfermedades graves tales como el cáncer, o bien como monoterapia o bien en combinación con otras terapias antineoplásicas. La participación clave de DNA-PK en procesos de reparación de ADN y la demostración de que el inhibidor de DNA-PK convierte células de mamífero en más sensibles a la radiación, permite una aplicación terapéutica de los inhibidores específicos de DNA-PK o DNA-PK/ATM o ATM en el marco del tratamiento de, por ejemplo, tumores cancerígenos sólidos mediante radioterapia y/o una quimioterapia que va dirigida a DNA-DSBs. Los compuestos de fórmula (IA), sus sales, isómeros, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos son eficaces no sólo en los cuadros clínicos mencionados, sino también en el diagnóstico y la terapia de todas las enfermedades en relación con la cascada de señalización de DNA-PK, sobre todo en cuanto a la inhibición de la proliferación y migración celulares. Además, los inhibidores según la invención pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades retrovirales mediante un retroceso de la integración retroviral (R. Daniel (1999) Science 284: 644). Finalmente, las sustancias inhibitoras según la invención pueden utilizarse como inmunomoduladores así como moduladores del mantenimiento de los telómeros. Los inhibidores de bajo peso molecular se usan individualmente y/o en combinación con otras medidas de tratamiento, como por ejemplo intervenciones quirúrgicas, inmunoterapia, radioterapia y/o quimioterapia. Estas últimas se refieren a una terapia dirigida a la diana con cualquier NME (es decir NCE y/o NBE) como monoterapia y/o terapia de combinación específica/no específica (*on-target/off-target*).

Debido a su inhibición sorprendentemente fuerte y/o selectiva de tales enzimas, que regulan procesos celulares a través de la reparación de dsDNA, los compuestos de la invención pueden administrarse con una dosificación ventajosamente reducida, mientras que en comparación con los inhibidores menos potentes o menos selectivos del estado de la técnica consigue una eficacia biológica similar o incluso superior. La dosis reducida conlleva también efectos secundarios médicos reducidos o ausentes. Además, la inhibición altamente selectiva mediante los compuestos según la invención también se refleja en una disminución de efectos secundarios no deseados, que es independiente de la dosificación.

40 Se entiende que esta invención no se limita a los compuestos, las composiciones farmacéuticas, los usos y los procedimientos específicos descritos en el presente documento, dado que estos pueden variar. Por lo demás se entiende que la terminología usada en el presente documento sirve exclusivamente para el propósito de describir formas de realización especiales y no pretende limitar el alcance de protección de la invención. Tal como se usan en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las palabras en singular, tal como por ejemplo “un”, “una”, “el” o “la” incluyen el correspondiente plural, siempre que el contexto no establezca lo contrario. Por ejemplo, la referencia a “un compuesto” comprende un compuesto individual o varios compuestos, que a su vez pueden ser idénticos o distintos, o la referencia a “un procedimiento” incluye etapas y procedimientos equivalentes, que conozca el experto en la técnica.

50 A continuación se explica más detalladamente la invención mediante ejemplos no limitativos para formas de realización concretas. Los ejemplos deben interpretarse en particular en el sentido de que no se limitan a las combinaciones de características ilustradas en concreto, sino que las características a modo de ejemplo pueden a su vez combinarse libremente, siempre que se alcance el objetivo de la invención.

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, “tratamiento final habitual” significa: se añade, en caso necesario, agua, se ajusta, en caso necesario, según la constitución del producto final a valores de pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

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

Aparatos: Bruker Avance DRX 500, Bruker Avance 400, Bruker DPX 300

Referencia: TMS

TD (dominio de tiempo, *time domain* = número de puntos de datos o resolución digital): 65536

Disolvente: DMSO d6

5 NS (número de barridos, *number of scans* = frecuencia de barrido): 32

SF (frecuencia del espectrómetro, *spectrometer frequency* = frecuencia de envío): 500 MHz

TE (temperatura): 303 K

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

Aparato: Agilent Technologies 1200 Series

10 Métodos: ESI1ROD.M y POLAR.M (3,8 min, gradiente de disolvente)

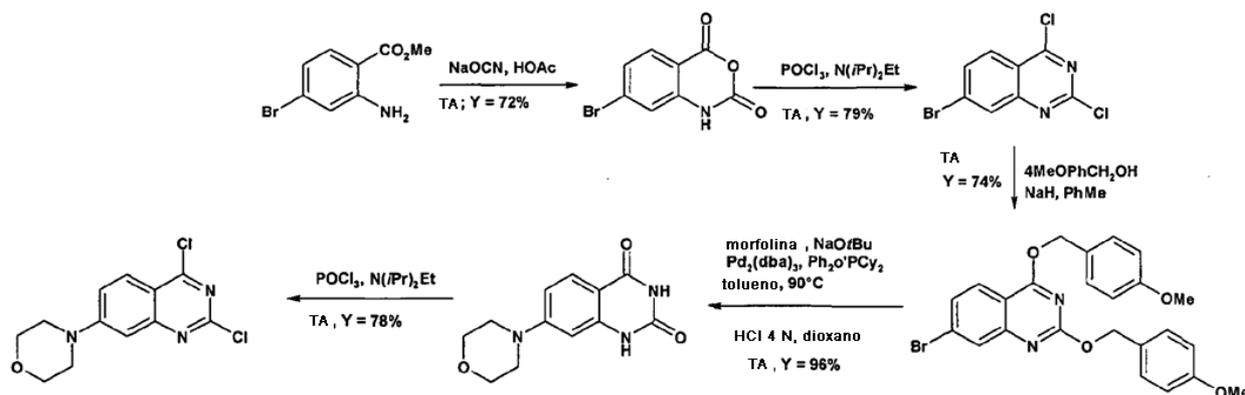
Columnas: ChromolithSpeedROD RP18e50-4.6

Disolvente: acetonitrilo + HCOOH al 0,05%/agua desmineralizada + HCOOH al 0,04%

Longitud de onda de detección: 220 nm

Tipo de MS: API-ES

15 **Ejemplo 1: Síntesis de 2,4-dicloro-7-morfolin-4-il-quinazolina**



20 A 269,0 g (1,17 mol) de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo en 1,2 l de ácido acético se le añadieron con agitación a temperatura ambiente 87,0 g (1,33 mol) de cianoato de sodio y a continuación se continuó agitando durante 22 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 1,5 l de agua y se succionó el residuo. Se mezcló el sólido con 0,42 l de solución cáustica (al 32%), se diluyó con 3,5 l de agua y se calentó en baño de vapor durante 4 h. Tras el enfriamiento se succionó el residuo sólido. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 205,2 g de 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona; HPLC/MS (M+H)⁺ = 243 como sólido.

25 Se suspendieron 205,0 g (0,84 mol) de 7-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona a temperatura ambiente en 1,26 l (12,59 mol) de cloruro de fosforilo, se mezclaron con 71,34 ml (0,42 mol) de N-etildisopropilamina y a continuación se calentó durante 36 h a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 193,6 g de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 277/279 como sólido.

30 A una suspensión de 95,8 g (2,4 mol) de hidruro de sodio [al 60% en aceite de parafina] en 1,5 l de tolueno se le añadieron gota a gota a entre 15 y 20°C 199,0 ml (1,6 mol) de alcohol 4-metoxibencílico en 0,5 l de tolueno. A continuación se siguió agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadieron por porciones 193,6 g (0,67 mol) de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 269,0 g de 7-bromo-2,4-bis-(4-metoxibenciloxi)-quinazolina como aceite [producto bruto; se

siguió haciendo reaccionar directamente].

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvieron 2,26 g (2,47 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-di-paladio(0) y 4,42 g (12,35 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo en 1,5 l de tolueno y se añadieron sucesivamente 215,2 ml (2,47 mol) de morfolina y 269,0 g (0,5 mol) de 7-bromo-2,4-bis-(4-metoxi-benciloxi)-quinazolina [disuelto en 5 l de tolueno]. A continuación se añadieron por porciones 66,47 g (0,7 mol) de terc-butolato de sodio y se agitó durante 12 h a 90°C. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 249,0 g de 2,4-bis-(4-metoxi-benciloxi)-7-morfolin-4-il-quinazolina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 488 como aceite [producto bruto; se siguió haciendo reaccionar directamente].

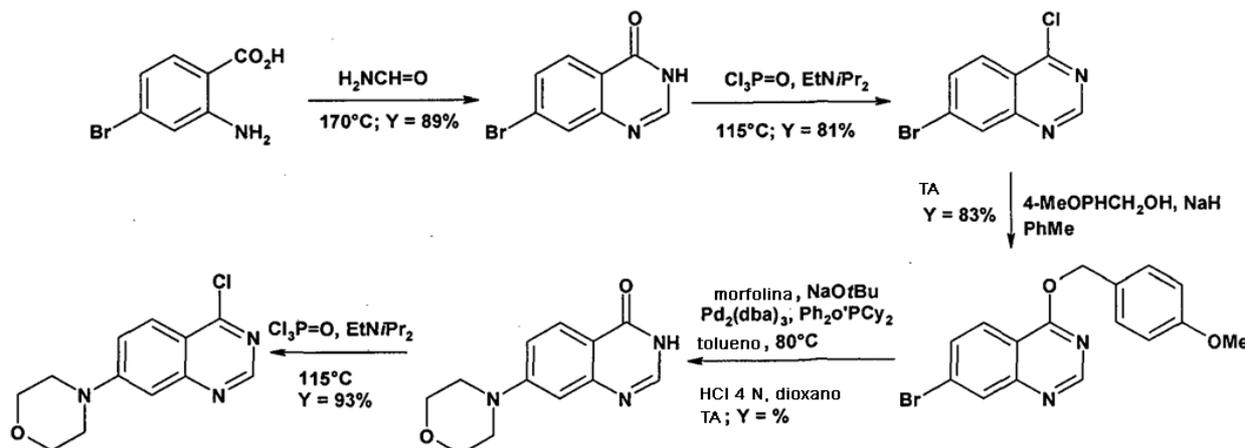
10 A temperatura ambiente se disolvieron 232,0 g (0,48 mol) de 2,4-bis-(4-metoxi-benciloxi)-7-morfolin-4-il-quinazolina en 300 ml de cloruro de hidrógeno/dioxano (4 N) y se agitó durante 3 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 112,5 g de 7-morfolin-4-il-1H-quinazolin-2,4-diona; HPLC/MS (M+H)⁺ = 248 como sólido.

Se suspendieron 7,7 g (26,4 mmol) de 7-morfolin-4-il-1H-quinazolin-2,4-diona en 43,0 ml (46,7 mmol) de cloruro de fosforilo a temperatura ambiente, a continuación se añadieron 2,65 ml (15,57 mmol) de N-etildisopropilamina y se calentó durante 2 h a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 6,6 g de 2,4-dicloro-7-morfolin-4-il-quinazolina*; HPLC/MS (M+H)⁺ = 284/286/288 como sólido.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, J = 2,5, 1 H), 7,31 (d, J = 2,6, 1 H), 7,08 (d, J = 2,5, 1 H), 3,92 - 3,87 (m, 4H), 3,50 - 3,43 (m, 4H).

* Ishikawa *et al.* (1985) J. Med. Chem. 28: 1387; compuesto 71.

Ejemplo 2.1: Síntesis de 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolina



20 Se suspendieron 340,0 g (1,56 mol) de ácido 2-amino-4-bromo-benzoico en 970 ml de formamida y a continuación se agitó durante 12 h a 170°C. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 326,0 g de 7-bromo-3H-quinazolin-4-ona; HPLC/MS (M+H)⁺ = 226 como sólido.

25 Se mezcló lentamente una suspensión de 55,0 g (0,24 mol) de 7-bromo-3H-quinazolin-4-ona en 300 ml de oxitricloruro de fósforo con 20,4 ml (0,12 mol) de N-etildisopropilamina. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a 115°C y a continuación se dejó que llegase hasta temperatura ambiente. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 48,0 g de 7-bromo-4-cloro-quinazolina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 244 como sólido.

30 A una suspensión de 80,0 g (2,0 mol) de hidruro de sodio [al 60% en aceite de parafina] en 3,0 l de tolueno se le añadieron gota a gota a entre 15°C y 20°C 226,0 g (0,164 mol) de alcohol 4-metoxibencilico en 0,5 l de tolueno. A continuación se siguió agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadieron por porciones 165,9 g (1,64 mol) de 7-bromo-4-cloro-quinazolina y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 194,8 g de 7-bromo-4-(4-metoxibenciloxi)-quinazolina como sólido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7, 1H), 7,79 (d, J = 10,7, 1H), 7,50 (d, J = 8,7, 2H), 6,97 (d, J 0 8,7, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvieron 2,82 g (12,5 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y 5,41 g (15,1 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo en 1,5 l de tolueno y se añadieron sucesivamente 269,0 ml (3,1 mol) de morfolina y 213,0 g (0,62 mol) de 7-bromo-4-(4-metoxi-benciloxi)-quinazolina [disuelto en 2 l de tolueno]. A

continuación se añadieron por porciones 73,0 g (0,8 mol) de terc-butolato de sodio y se agitó. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 178 g de 4-(4-metoxi-benciloxi)-7-morfolin-4-il-quinazolina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 350 como aceite [producto bruto; se siguió haciendo reaccionar directamente].

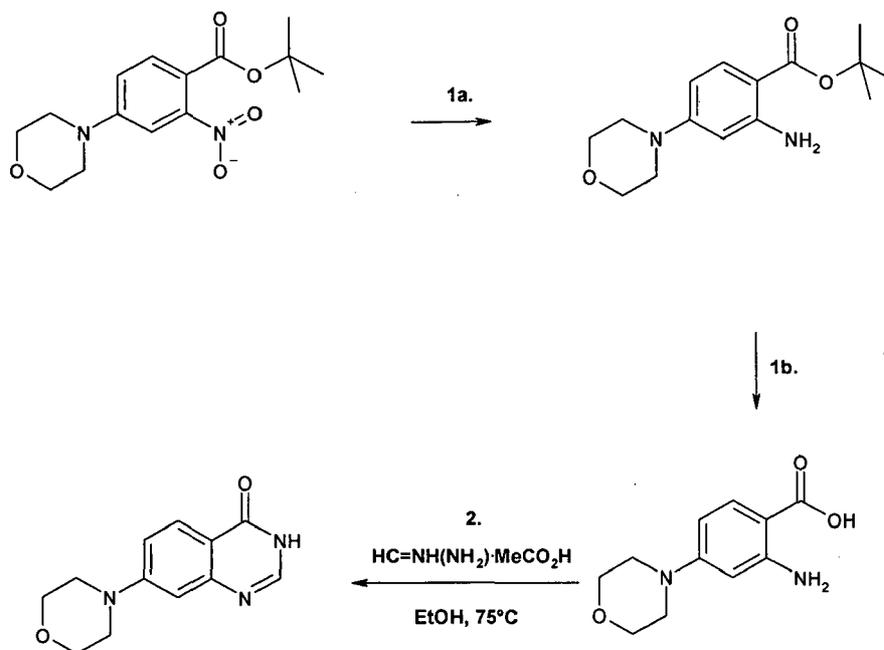
5 A temperatura ambiente se disolvieron 178 g (0,15 mol) de 4-(4-metoxi-benciloxi)-7-morfolin-4-il-quinazolina en 250 ml cloruro de hidrógeno/dioxano (4 N) y se agitó durante 3 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 45,0 g de 7-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona como sólido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,5, 1 H), 6,95 (d, J = 2,4, 1 H), 3,80 - 3,73 (m, 4H), 3,37 - 3,30 (m, 4H).

10 A una suspensión de 3,5 g (15,11mmol) DE 7-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona en 20 ml de cloruro de fosforilo se le añadieron gota a gota lentamente 1,3 ml (7,57 mmol) de N-etildisopropilamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 115°C. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 3,75 g de 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 250 como sólido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,84 - 8,79 (m, 1H), 8,03 (d, J = 9,4, 1H), 7,66 (dd, J = 9,4, 2,5, 1H), 7,19 (d, J = 2,5, 1 H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,53 - 3,45 (m, 4H).

15 Ejemplo 2.2: Síntesis alternativa del compuesto intermedio 7-morfolin-4-il-quinazolin-4-ona



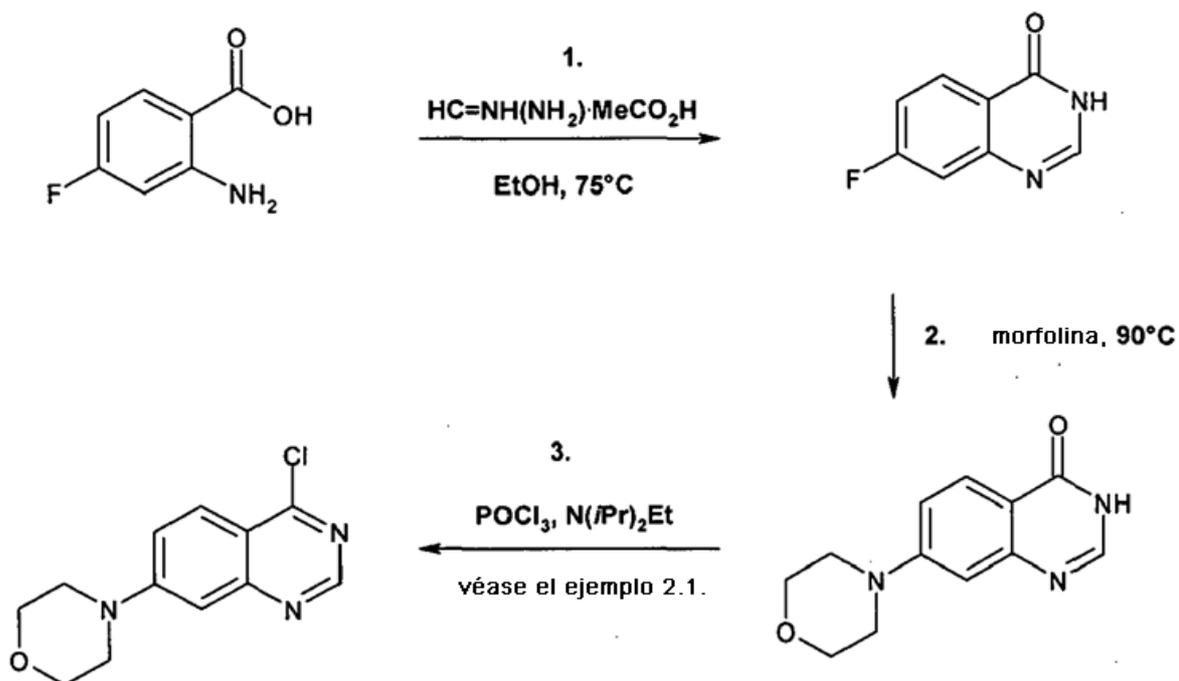
20 Se disolvieron 127 g (0,412 mol) de éster terc-butílico del ácido 4-morfolin-4-il-2-nitro-benzoico (documento WO 2007/06837 A1) en 1000 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 12,7 g de paladio sobre carbono (5%, mojado con agua) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente sobre hidrógeno. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 4,5 g (Y = 100%) de éster terc-butílico del ácido 2-amino-4-morfolin-4-il-benzoico.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,50 (d, J = 9,0, 1 H), 6,45 (s, 2H), 6,23 - 6,16 (m, 1 H), 6,13 (dd, J = 8,0, 2,5, 1 H), 3,76 - 3,67 (m, 4H), 3,17 - 3,08 (m, 4H).

Se saponificó el éster terc-butílico del ácido 2-amino-4-morfolin-4-il-benzoico según el método del documento US 2002/0165218 A1 para dar ácido 2-amino-4-morfolin-4-il-benzoico.

25 Se suspendieron 4,22 g (0,019 mol) de ácido 2-amino-4-morfolin-4-il-benzoico y 4,0 g (0,038 mol) de acetato de formamidina en 40 ml de etanol. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 2,2 g (Y = 50%) de 7-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO+TFA) δ 9,33 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,2, 1 H), 7,34 (dd, J = 9,2, 2,4, 1 H), 7,03 (d, J = 2,4, 1 H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 3,48 - 3,40 (m, 4H).

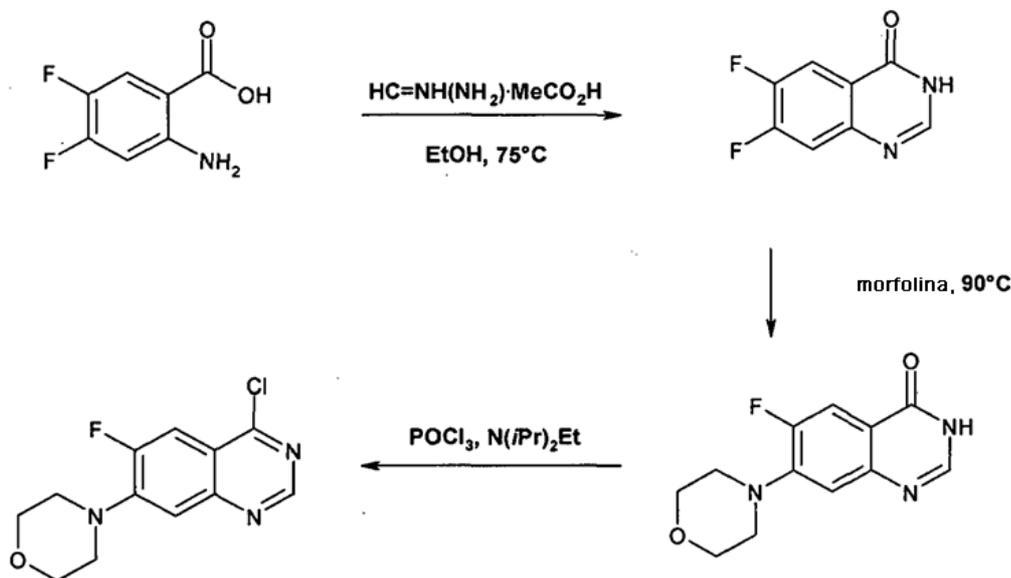
Ejemplo 2.3: Síntesis alternativa de 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolina

Se suspendieron 25,0 g (0,156 mol) de ácido 2-amino-4-fluoro-benzoico y 33,0 g (0,317 mol) de acetato de formamidina en 250 ml de etanol. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 21,1 g (Y = 82%) de 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,8, 6,4$, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 10,1, 2,5$, 1 H), 7,39 (td, $J = 8,7, 2,6$, 1 H).

Se suspendieron 20,0 g (0,122 mol) de 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona en 80 ml de morfolina y se agitó durante 16 h a 90°C de temperatura interna. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 14,1 g (Y = 50%) de 7-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona (tal como se describe en el ejemplo 2.2, etapa de reacción 1a).

La síntesis de 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolina tuvo lugar como se describe en el ejemplo 2.1.

Ejemplo 2.4: Síntesis de 4-cloro-6-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolina

Se suspendieron 38,0 g (0,213 mol) de ácido 2-amino-4,5-difluoro-benzoico y 44,0 g (0,423 mol) de acetato de formamidina en 300 ml de etanol. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 33,37 g (Y = 84%) de 6,7-difluoro-3H-quinazolin-4-ona.

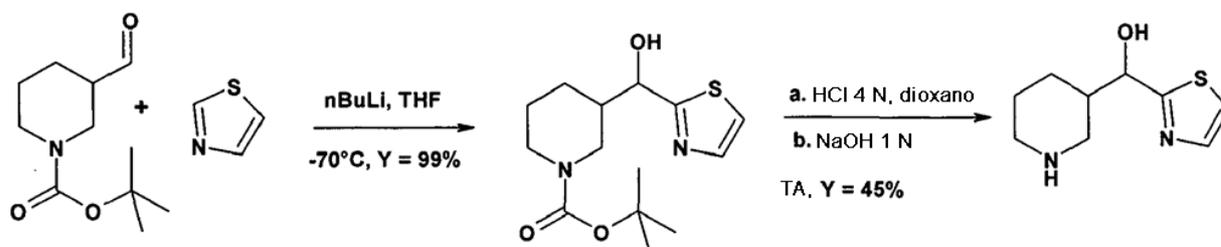
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 6,5$, 1 H), 8,07 - 7,97 (m, 1 H), 7,73 (dt, $J = 18,2$, 9,1, 1 H).

- 5 Se suspendieron 37,2 g (0,20 mol) de 6,7-difluoro-3H-quinazolin-4-ona en 70 ml (0,80 mol) de morfolina y se agitó durante 16 h a 80°C de temperatura interna. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 37,3 g (Y = 74%) de 6-fluoro-7-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 13,2$, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,1$, 1 H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,22 - 3,16 (m, 4H).

- 10 Se suspendieron 5,0 g (0,02 mol) de 6-fluoro-7-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona en 37,0 ml (0,04 mol) de cloruro de fosforilo a temperatura ambiente, a continuación se añadieron 3,4 ml (0,02 mol) de N-etildisopropilamina y se calentó durante 2 h a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 6,6 g de 4-cloro-6-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolina. HPLC/MS (M+H)⁺ = 268/270/272 como sólido.

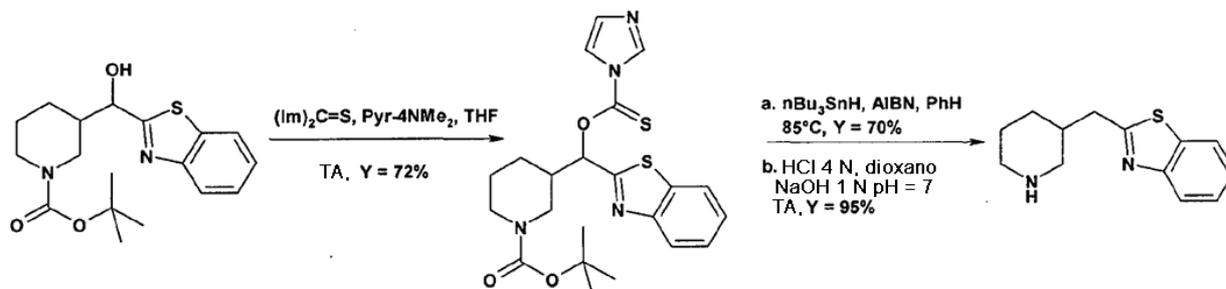
Ejemplo 3: Síntesis de piperidin-3-il-tiazol-2-il-metanol



- Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvieron 1,25 ml (17,62 mmol) de tiazol en 20 ml de tetrahidrofurano a -70°C. A continuación se añadieron gota a gota 11,1 ml (17,62 mmol) [al 15% en n-hexano], de modo que no se superó la temperatura de -67°C. Se calentó hasta temperatura ambiente, después se enfrió hasta -70°C y se añadieron gota a gota 3,76 g (17,62 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico, disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agitó durante 1 h a -70°C, se calentó hasta temperatura ambiente y se siguió agitando durante 2 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 5,18 g de éster terc-butílico del ácido 3-(hidroxi-tiazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico; HPLC/MS (M+H)⁺ = 299 como aceite.
- 20

- A temperatura ambiente se disolvieron 1,9 g (6,4 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(hidroxi-tiazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico en 15 ml de cloruro de hidrógeno/dioxano (4 N) y se agitó durante 3 h. Se retiró el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en 20 ml de agua. Se ajustó la fase acuosa a pH = 9 con solución cáustica (1 N) y se extrajo con 2x25 ml de éster acético. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 570 mg de piperidin-3-il-tiazol-2-il-metanol; HPLC/MS (M+H)⁺ = 199 como aceite.
- 25

Ejemplo 4: Síntesis de 2-piperidin-3-ilmetil-benzotiazol

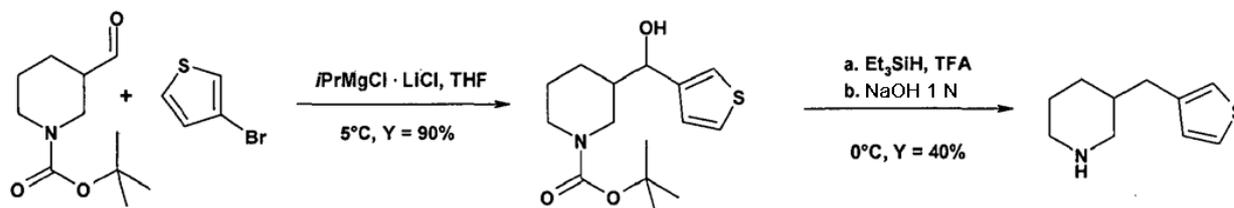


- A temperatura ambiente se disolvieron 1,0 g (2,87 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(benzotiazol-2-il-hidroxi-metil)-piperidin-1-carboxílico en 30 ml de tetrahidrofurano. A continuación se añadieron 0,35 g (2,87 mmol) de dimetil-piridin-4-ilamina y 1,53 g (8,61 mmol) de 1,1'-tiocarbonildiimidazol. Después se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 1,08 g de éster terc-butílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il-(imidazol-1-carbotioiloxi)-metil]-piperidin-1-carboxílico; HPLC/MS (M+H)⁺ = 459 como aceite.

5 A temperatura ambiente se disolvieron sucesivamente 1,15 g (4,36 mmol) de hidruro de tributilestaño, 53,71 mg (0,33 mmol) de α,α' -azoisobutironitrilo y 1,0 g (2,18 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il-(imidazol-1-carbotioiloxi)-metil]-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de benceno. Tras 2 min con agitación se aplicó vacío y se desgasificó durante 2 min. Se repitió esta operación. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 45 min a reflujo. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 0,58 g de éster terc-butílico del ácido 3-benzotiazol-2-ilmetil-piperidin-1-carboxílico; HPLC/MS (M+H)⁺ = 333 como aceite.

10 Se disolvieron 0,58 g (1,75 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-benzotiazol-2-ilmetil-piperidin-1-carboxílico en 5,0 ml de cloruro de hidrógeno/dioxano (4 N) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en 50 ml de agua. Se ajustó la fase acuosa a pH = 9 con solución cáustica (1 N) y se extrajo con 2x50 ml de éster acético. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 0,41 g de 2-piperidin-3-ilmetil-benzotiazol; HPLC/MS (M+H)⁺ = 233 como aceite.

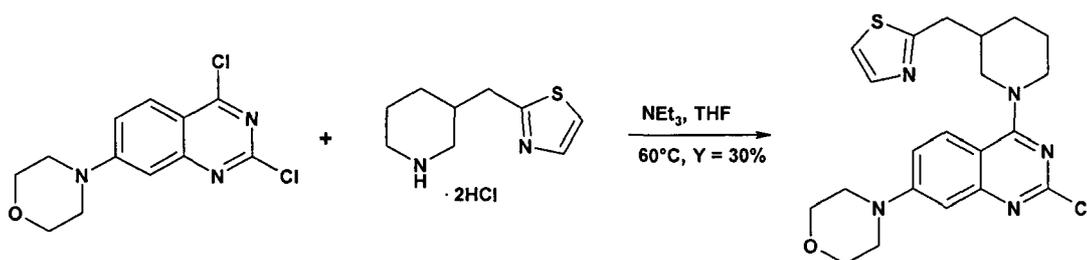
Ejemplo 5: Síntesis de 3-tiofen-3-ilmetil-piperidina



15 Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron lentamente gota a gota a 24,77 ml (32,2 mmol) de complejo de isopropilo-cloruro de magnesio-cloruro de litio (1,3 M en tetrahydrofurano) a 5°C 5,0 g (30,67 mmol) de 3-bromotiofeno en 5 ml de tetrahydrofurano. Tras agitar durante 0,5 h a 5°C se añadieron gota a gota lentamente 6,54 g (30,67 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico. Tras retirar el baño frío se siguió agitando la mezcla de reacción durante 1 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 10,3 g de éster terc-butílico del ácido 3-(hidroxi-tiofen-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico; HPLC/MS (M+HtBuO)⁺ = 244 como aceite (diastereómeros).

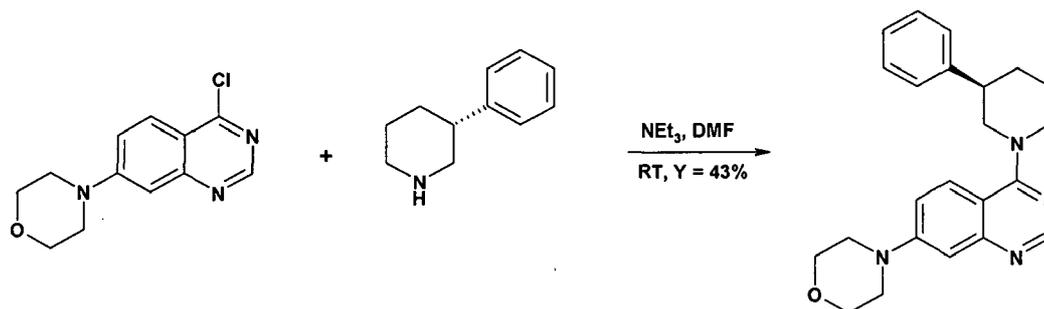
20 Se agitaron 1,0 g (3,36 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(hidroxi-tiofen-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico como mezcla de diastereómeros a 0°C con 15 ml de ácido trifluoroacético. Tras 15 min se añadieron gota a gota 0,80 ml (5,04 mmol) de trietilsilano, se retiró el baño frío y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 0,41 g de 3-tiofen-3-ilmetil-piperidina; HPLC/MS (M+H)⁺ = 182 como aceite.

25 Ejemplo 6: Síntesis de 2-cloro-7-morfolin-4-il-4-(3-tiazol-2-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina



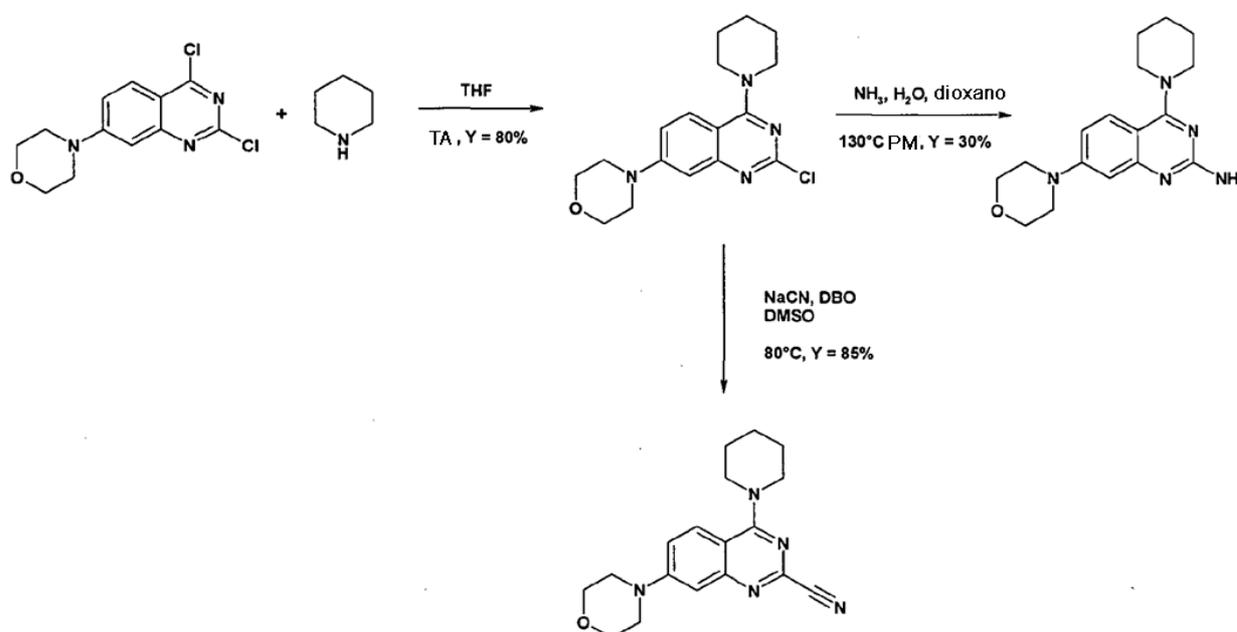
30 Se suspendieron 213 mg (0,83 mmol) de diclorhidrato de 3-tiazol-2-ilmetil-piperidina en 10 ml de tetrahydrofurano, se añadieron 0,3 ml (2,1 mmol) de trietilamina y se agitó durante 5 min. Después se añadieron 280 mg (0,7 mmol) de 2,4-dicloro-7-morfolin-4-il-quinazolina y se calentó durante 2,5 h hasta 60°C. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 87 mg de 2-cloro-7-morfolin-4-il-4-(3-tiazol-2-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina (n.º 36).

Ejemplo 7: Síntesis de 7-morfolin-4-il-4-((s)-3-fenil-piperidin-1-il)-quinazolina



Se disolvieron 155 mg (0,96 mmol) de (R)-3-fenilpiperidina en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 130 mg de 7-morfolin-4-il-4-((S)-3-fenilpiperidin-1-il)-quinazolina (n.º 5).

5 **Ejemplo 8: Síntesis de 2-cloro-7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolina, 7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamina y 7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-carbonitrilo**



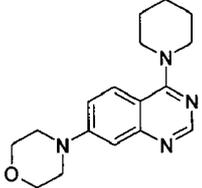
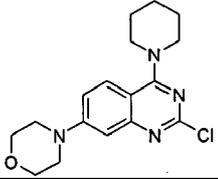
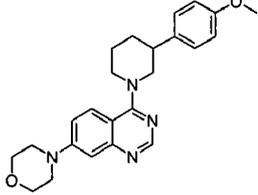
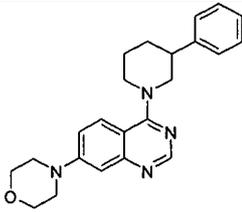
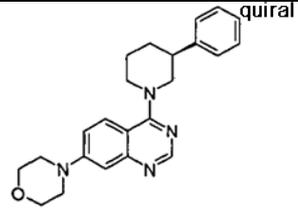
10 Se suspendieron 1,59 g (5,0 mmol) de 2,4-dicloro-7-morfolin-4-il-quinazolina en 50 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron a temperatura ambiente con una disolución de 1,24 ml (12,50 mmol) de piperidina en 20 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante 3 h. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 1,33 g de 2-cloro-7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolina (n.º 2).

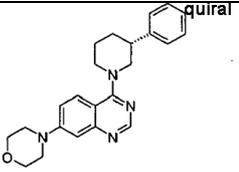
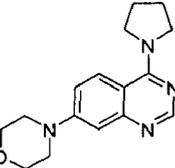
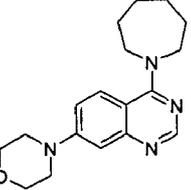
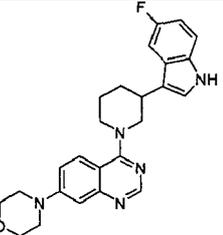
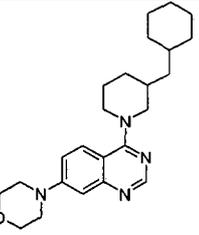
En un aparato de microondas cem se calentaron 0,166 g (0,50 mmol) de 2,4-dicloro-7-morfolin-4-il-quinazolina y 1,0 ml de disolución de amoniaco (32%) en 2,0 ml de dioxano durante 150 min a 130°C (80 vatios). Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 0,04 g de 7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-il-amina (n.º 57).

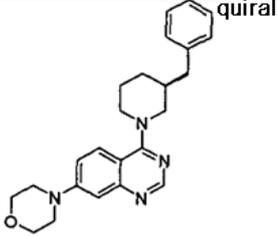
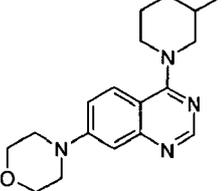
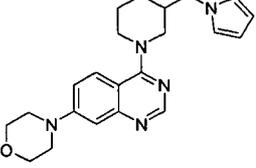
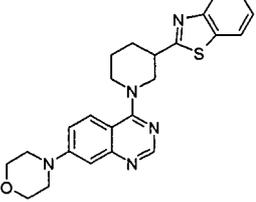
15 Se disolvieron 0,20 g (0,60 mmol) de 2-cloro-7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolina y 0,067 g (0,60 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano en 3,0 ml de dimetilsulfóxido. Tras 1,0 h se añadieron 0,03 g (0,60 mmol) de cianuro de sodio y se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 24 h a 80°C. Tras el tratamiento final habitual se obtuvieron 0,17 g de 7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-carbonitrilo (n.º 58).

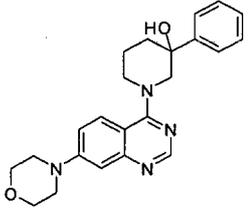
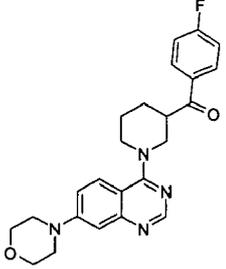
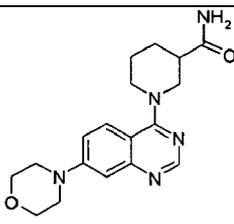
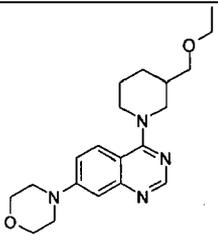
Compuestos adicionales producidos de manera análoga se encuentran en la siguiente tabla 2.

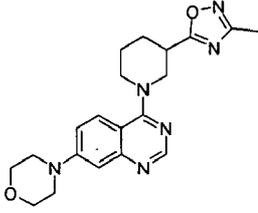
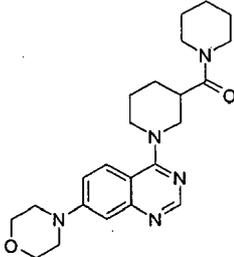
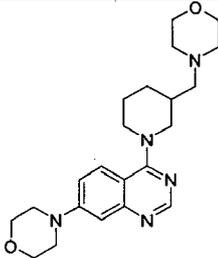
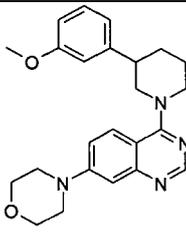
Tabla 2: Compuestos de fórmulas (IA), (IB) y (IC)

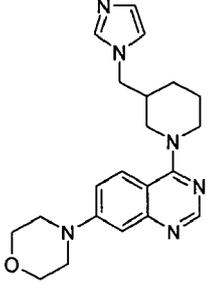
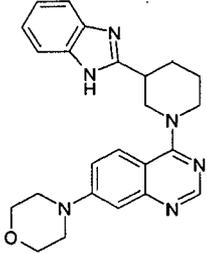
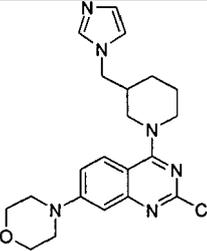
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
1		7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolina	8,44 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 9,3, 1 H), 7,29 (d, J = 9,3, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,34 - 3,28 (m, 4H), 1,68 (s, 6H). (M+H) 299.	< 0,1
2		2-cloro-7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolina	7,76 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 2,6, 1 H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 3,69 (s, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 4H), 1,68 (s, 6H). (M+H) 333.	< 0,1
3		4-[3-(4-metoxifenil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolin	8,46 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 9,3, 1 H), 7,30 (dd, J = 9,3, 2,6, 1H), 7,25 (d, J = 8,6, 2H), 7,00 (d, J = 2,6, 1 H), 6,88 (t, J = 13,2, 2H), 4,30 (d, J = 12,9, 1 H), 4,23 (d, J = 12,7, 1 H), 3,81 - 3,76 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,92 (dd, J = 11,2, 7,6, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 1,90 - 1,71 (m, 3H). (M+H) 405.	0,1-0,5
4		7-morfolin-4-il-4-(3-fenil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,47 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 9,3, 1 H), 7,37 - 7,29 (m, 5H), 7,25 (dt, J = 12,3, 4,2, 1H), 7,01 (d, J = 2,6, 1H), 4,28 (dd, J = 23,4, 12,9, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,35 - 3,32 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 13,0, 9,3, 1 H), 2,02 (t, J = 9,7, 1 H), 1,91 - 1,73 (m, 3H). (M+H) 375.	< 0,1
5		7-morfolin-4-il-4-((S)-3-fenil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,44 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 9,3, 1 H), 7,33 (d, J = 4,3, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,5, 1 H), 4,28 (dd, J = 22,8, 12,9, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 4H), 3,35 - 3,31 (m, 4H), 3,18 (dd, J = 22,7, 10,3, 2H), 2,96 (dd, J = 12,9, 9,2, 1 H), 2,00 (d, J = 11,5, 1 H), 1,93 - 1,73 (m, 3H). (M+H) 375.	0,1-0,5

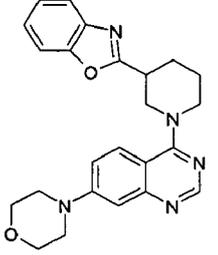
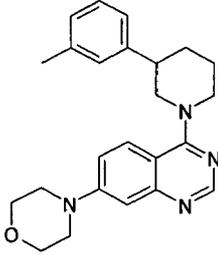
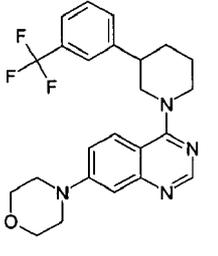
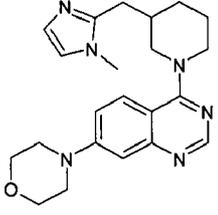
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
6		7-morfolin-4-il-4-((R)-3-fenil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,46 (d, <i>J</i> = 5,0, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,35 - 7,30 (m, 5H), 7,25 (dq, <i>J</i> = 8,7, 4,3, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 23,1, 12,8, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,36 - 3,32 (s, 4H), 3,19 (p, <i>J</i> 10,2, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 1 H), 2,03 (d, <i>J</i> = 7,2, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 3H). (M+H) 375.	< 0,1
7		7-morfolin-4-il-4-pirrolidin-1-il-quinazolina	8,29 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,7, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,7, 1 H), 3,81 (t, <i>J</i> = 6,5, 4H), 3,78 - 3,74 (m, 4H), 3,35 - 3,25 (m, 4H), 1,95 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,1, 4H). (M+H) 285.	0,1-0,5
8		4-azepan-1-il-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,31 (s, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,5, 1 H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,7, 1 H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,7, 1 H), 3,90 - 3,81 (m, 4H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 3,35 - 3,24 (m, 4H), 1,87 (s, 4H), 1,56 (d, <i>J</i> = 3,2, 4H). (M+H) 313.	0,1-0,5
9		4-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,49 - 8,44 (m, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,42 - 7,27 (m, 3H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,3, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,92 (td, <i>J</i> = 9,2, 2,5, 1 H), 4,35 (d, <i>J</i> = 13,0, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 4H), 3,36 - 3,31 (m, 4H), 3,30 - 3,26 (m, 3H), 3,11 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,7, 3,5, 1 H), 2,09 (d, <i>J</i> = 10,8, 2H), 1,85 (qd, <i>J</i> = 12,6, 3,5, 2H). (M+H) 432.	0,5-1,0
10		4-(3-ciclohexilmetilpiperidin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,47 (d, <i>J</i> = 15,1, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 7,03 (t, <i>J</i> = 9,8, 1 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 12,9, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 4H), 3,40 - 3,34 (m, 4H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 12,8, 10,5, 1 H), 1,94 (t, <i>J</i> = 14,5, 1 H), 1,88 - 1,63 (m, 7H), 1,44 - 1,33 (m, 1 H), 1,32 - 1,12 (m, 7H), 0,98 - 0,85 (m, 2H).	0,5-1,0

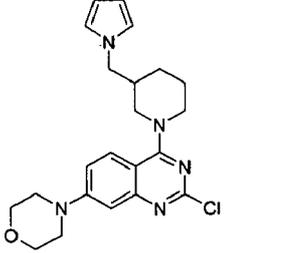
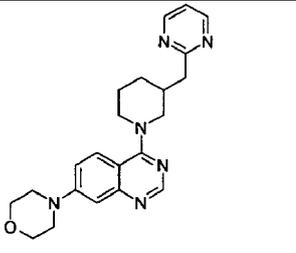
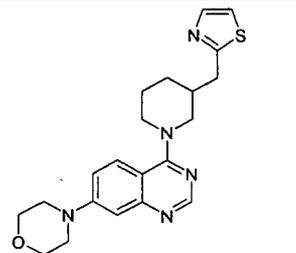
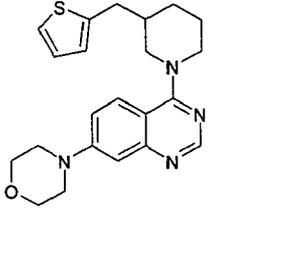
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
11		4-((S)-3-bencil-piperidin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	(M+H) 395. 8,41 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,3, 1 H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 9,3, 2,6, 1H), 6,96 (d, J = 2,5, 1H), 4,13 (d, J = 13,1, 1H), 4,03 (d, J = 12,7, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,37 - 3,28 (s, 4H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 12,9, 10,5, 1 H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,02 (ddd, J = 10,6, 7,2, 3,4, 1 H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1 H), 1,35 - 1,24 (m, 1H). (M+H) 389.	0,1-0,5
12		4-(3-metilpiperidin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,44 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,3, 1 H), 7,30 (dd, J = 9,3, 2,6, 1 H), 6,99 (s, 1H), 4,12 (t, J = 14,4, 2H), 3,83-3,69 (m, 4H), 3,38 - 3,24 (m, 4H), 3,06 (t, J = 12,3, 1 H), 2,75 (dt, J = 24,4, 12,2, 1 H), 1,83 (ddd, J = 31,5, 13,8, 3,7, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 1 H), 1,21 (dt, J = 12,0, 8,2, 1H), 0,92 (d, J = 6,6, 3H). (M+H) 313.	0,1-0,5
13		7-morfolin-4-il-4-(3-pirrol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,43 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,3, 1 H), 7,19 (d, J = 11,9, 1 H), 6,98 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,09 (d, J = 12,9, 1 H), 3,94 - 3,83 (m, 3H), 3,80 - 3,75 (m, 4H), 3,33 - 3,29 (m, 4H), 3,04 (t, J = 12,2, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 1 H), 2,18 (dd, J = 22,9, 5,4, 1 H), 1,83 (dd, J = 14,6, 5,0, 1 H), 1,79 - 1,73 (m, 1 H), 1,66 (dd, J = 20,6, 11,5, 1 H), 1,33 - 1,22 (m, 1 H). (M+H) 378.	< 0,1
14		4-(3-benzotiazol-2-ilpiperidin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,51 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 7,9, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 9,3, 1 H), 7,50 (t, J = 7,6, 1 H), 7,42 (t, J = 7,1, 1 H), 7,33 (d, J = 9,4, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,51 (d, J = 12,8, 1 H), 4,12 (d, J = 13,0, 1 H), 3,79 - 3,74 (m, 4H), 3,62 (dd, J =	< 0,1

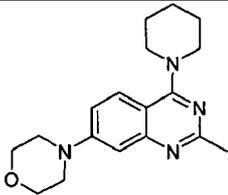
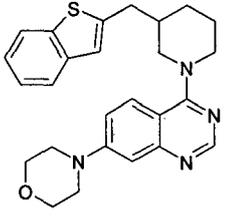
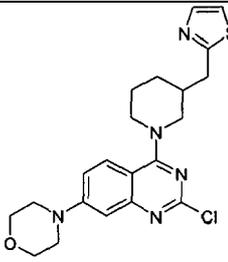
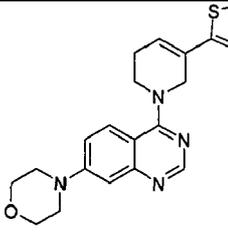
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
			15,1, 8,6, 1 H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 4H), 2,37 - 2,32 (m, 1 H), 2,03 - 1,78 (m, 4H). (M+H) 432.	
15		1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-3-fenilpiperidin-3-ol	10,54 (sa, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,95 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,37 (d, <i>J</i> = 12,9, 1 H), 4,03 (d, <i>J</i> = 13,2, 1 H), 3,80 - 3,71 (m, 4H), 3,55 (d, <i>J</i> = 13,2, 1 H), 3,32 (m, 4H), 3,25 - 3,14 (m, 1 H), 3,24 - 3,17 (m, 1 H), 2,30 - 2,07 (m, 1 H), 1,83 (d, <i>J</i> = 12,5, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 12,4, 1 H). (M+H) 391.	0,5-1,0
16		(4-fluoro-fenil)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metanona	8,55 (s, 1 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,6, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 7,02 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,38 (d, <i>J</i> = 13,0, 1 H), 4,21 (d, <i>J</i> = 12,9, 1 H), 3,90 (dd, <i>J</i> = 12,2, 8,6, 1 H), 3,80 - 3,74 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, 4H), 3,24 (dd, <i>J</i> = 13,0, 10,6, 2H), 2,04 (s, 1 H), 1,74 (ddd, <i>J</i> = 14,8, 14,3, 9,7, 3H). (M+H) 421.	0,1-0,5
17		amida del ácido 1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-carboxílico	8,46 (s, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,18 (dd, <i>J</i> = 32,3, 13,7, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 3,35 (s, 5H), 3,07 (d, <i>J</i> = 11,4, 1 H), 2,02 - 1,92 (m, 1 H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 2H). (M+H) 342.	0,5-1,0
18		4-(3-etoximetil-piperidin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,44 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 4,19 - 3,95 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,35-3,30 (d, <i>J</i> = 4,9, 4H), 3,15 (t, <i>J</i> = 10,7, 1 H), 2,97 (dd, <i>J</i> = 12,9, 9,9, 1 H), 1,97 (s, 1 H),	0,1-0,5

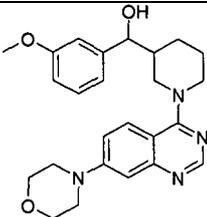
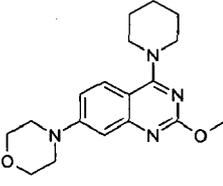
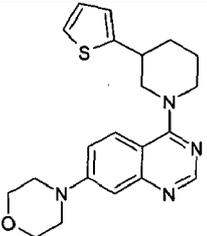
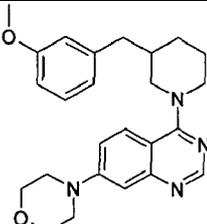
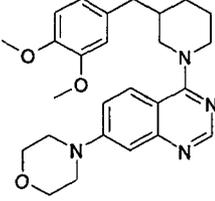
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
			1,80 (t, <i>J</i> = 15,7, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1 H), 1,31 (dd, <i>J</i> = 27,0, 7,4, 1 H), 1,09 (t, <i>J</i> = 14,0, 3H). (M+H) 357.	
19		4-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,50 (s, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 4,37 (q, <i>J</i> = 9,1, 1 H), 4,04 (d, <i>J</i> = 13,2, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 14,2, 5,6, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (d, <i>J</i> = 15,0, 1 H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 1H). (M+H) 381.	0,5-1,0
20		[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-piperidin-1-il-metanona	8,44 (d, <i>J</i> = 5,0, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 3,57 (dd, <i>J</i> = 30,5, 13,4, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,16 (ddd, <i>J</i> = 37,9, 22,8, 12,8, 2H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 14,2, 6,9, 1 H), 1,86 (d, <i>J</i> = 11,8, 1 H), 1,76 - 1,37 (m, 9H). (M+H) 410.	0,1-0,5
21		7-morfolin-4-il-4-(3-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,43 (s, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,5, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 11,4, 1 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 13,0, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,54 (s, 4H), 3,38 - 3,31 (m, 8H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 17,0, 6,6, 1 H), 2,93 (dd, <i>J</i> = 13,0, 9,5, 1 H), 2,41 (s, 1 H), 2,24 (dd, <i>J</i> = 13,4, 8,3, 1 H), 2,13 (dd, <i>J</i> = 12,2, 5,4, 1 H), 2,03 - 1,94 (m, 1 H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,64 (dd, <i>J</i> = 23,8, 10,8, 1 H). (M+H) 398.	0,5-1,0
22		4-[3-(3-metoxifenil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,45 (d, <i>J</i> = 5,4, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 7,27 (ddd, <i>J</i> = 25,3, 12,4, 6,9, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 12,7, 5,6, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 1 H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 26,2, 12,7, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 7H), 3,31 (dd,	< 0,1

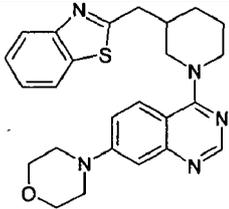
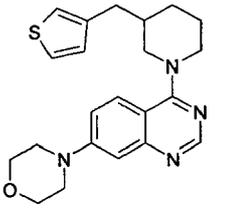
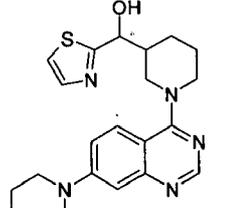
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
			<i>J</i> = 10,5, 5,7, 4H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 12,8, 9,1, 1 H), 2,01 - 1,95 (m, 1 H), 1,82 (ddd, <i>J</i> = 20,6, 11,6, 4,3, 3H). (M+H) 405.	
23		4-(3-(1-(4-morfolin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,43 (s, 1 H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,1, 2H), 6,97 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,07 (d, <i>J</i> = 13,0, 1 H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 4H), 3,33 - 3,29 (m, 5H), 3,07 (dd, <i>J</i> = 14,7, 7,0, 1 H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 12,9, 10,3, 1 H), 2,19 (t, <i>J</i> = 13,8, 1 H), 1,87 - 1,59 (m, 3H), 1,28 (dd, <i>J</i> = 17,6, 6,4, 1 H). (M+H) 379.	< 0,1
24		4-[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,49 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,4, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,5, 1 H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 7,19 - 7,09 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 13,2, 1 H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,29 - 3,21 (m, 4H), 3,12 - 2,91 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 1 H), 2,19 - 2,12 (m, 1 H), 2,04 (ddd, <i>J</i> = 41,0, 25,3, 9,6, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 1H). (M+H) 415.	0,5-1,0
25		2-cloro-4-(3-(1-(4-morfolin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,21 (s, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 12,0, 1 H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 4,16 (d, <i>J</i> = 13,1, 1 H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 12,4, 9,0, 3H); 3,80 - 3,70 (m, 4H), 3,37 - 3,32 (m, 4H), 3,14 (dd, <i>J</i> = 17,7, 6,8, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1 H), 2,20 (dd, <i>J</i> = 12,0, 5,1, 1 H), 1,87 - 1,79 (m, 1 H), 1,74 (dd, <i>J</i> = 10,3, 5,9, 1 H), 1,68 - 1,56 (m, 1 H), 1,33 - 1,23 (m, 1 H). (M+H) 413.	< 0,1

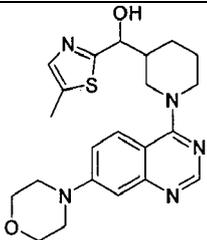
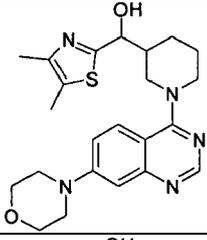
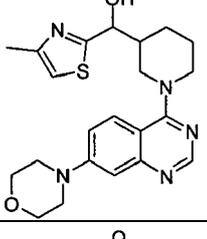
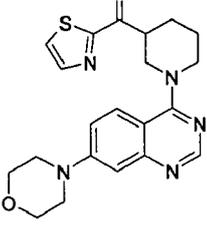
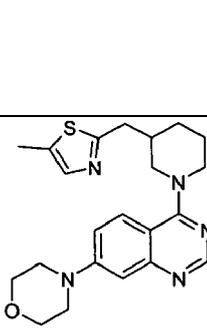
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
26		4-(3-benzooxazol-2- ilpiperidin-1-il)-7- morfolin-4-il- quinazolina	8,49 (s, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,70 (t, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,41 -7,27 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 2,4, 1 H), 4,52 (d, <i>J</i> = 11,9, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> = 13,2, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 4H), 3,52 (ddd, <i>J</i> = 16,2, 15,0, 8,3, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 4H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H), 2,05 - 1,74 (m, 4H). (M+H) 416.	0,1-0,5
27		7-morfolin-4-il-4-(3-m- tolil-piperidin-1-il)- quinazolina	8,46 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,5, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,4, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 28,8, 12,8, 2H), 3,76 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,4, 4H), 3,32 - 3,28 (m, 4H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> = 11,0, 1 H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (s, 1 H), 1,88-1,71 (m, 3H). (M+H) 389.	< 0,1
28		7-morfolin-4-il-4-[3-(3- trifluorometilfenil)- piperidin-1-il]- quinazolina	8,46 (s, 1 H), 7,82 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,59 (dt, <i>J</i> = 15,1, 7,6, 2H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,4, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,4, 1 H), 4,27 (t, <i>J</i> = 13,1, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 4H), 3,34 - 3,30 (m, 4H), 3,22 (t, <i>J</i> = 12,0, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1 H), 2,02 (s, 1 H), 1,84 (dt, <i>J</i> = 18,3, 13,1, 3H). (M+H) 443.	0,1-0,5
29		4-[3-(1-metil-1H- imidazol-2-ilmetil)- piperidin-1-il]-7- morfolin-4-il- quinazolina	8,41 (s, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,5, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 6,82 (s, 1 H), 4,16 (t, <i>J</i> = 12,4, 2H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 4H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 2,83 (dd, <i>J</i> = 12,7, 10,6, 1 H), 2,65 - 2,57 (m, 1 H), 2,27 (s, 1 H), 1,94-1,89 (m, 1 H), 1,82 (d, <i>J</i> = 13,4, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 1 H). (M+H) 393.	< 0,1

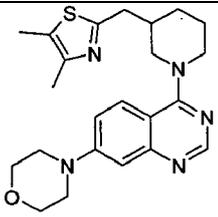
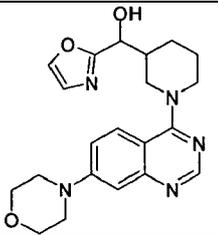
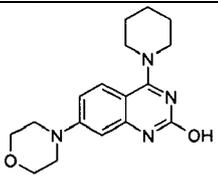
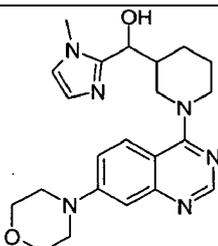
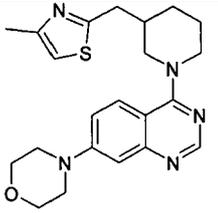
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
30		2-cloro-7-morfolin-4-il-4-(3-pirrol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	7,53 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,77 (t, <i>J</i> = 2,0, 2H), 6,02 (t, <i>J</i> = 2,0, 2H), 4,20 (d, <i>J</i> = 13,2, 1 H), 3,98 (d, <i>J</i> = 12,3, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 4H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 3,16 - 3,07 (m, 1 H), 2,96 (dd, <i>J</i> = 13,1, 10,4, 1 H), 2,22 - 2,11 (m, 1 H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,63 (dd, <i>J</i> = 24,6, 11,8, 1 H), 1,29 (qd, <i>J</i> = 12,4, 4,0, 1H). (M+H) 412.	< 0,1
31		7-morfolin-4-il-4-(3-pirimidin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,77 (d, <i>J</i> = 4,9, 2H), 8,41 (s, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> = 4,9, 1 H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 3H), 3,82 - 3,73 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 3,07 - 3,01 (m, 1 H), 2,86 (dt, <i>J</i> = 14,3, 7,4, 3H), 1,84 (dd, <i>J</i> = 28,1, 13,1, 2H), 1,69 (t, <i>J</i> = 12,5, 1H), 1,37 (dd, <i>J</i> = 20,1, 11,4, 1 H). (M+H) 391.	< 0,1
32		7-morfolin-4-il-4-(3-tiazol-2-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,42 (s, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 3,3, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 3,3, 1 H), 7,21 (d, <i>J</i> = 6,7, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,11 (t, <i>J</i> = 10,9, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 26,6, 9,2, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1 H), 2,25 (ddd, <i>J</i> = 14,0, 8,7, 5,2, 1 H), 1,91 (d, <i>J</i> = 12,7, 1 H), 1,85 - 1,75 (m, 1 H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,36 (dt, <i>J</i> = 11,3, 6,1, 1 H). (M+H) 396.	< 0,1
33		7-morfolin-4-il-4-(3-tiofen-2-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,44 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,3, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,4, 1 H), 4,14 (t, <i>J</i> = 9,6, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,09 (dd, <i>J</i> = 13,8, 8,5, 1 H), 2,93 - 2,76 (m, 4H), 2,06 - 1,87 (m, 3H),	< 0,1

N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
			1,81 (d, <i>J</i> = 13,3, 1H), 1,65 (dd, <i>J</i> = 24,4, 11,8, 1 H), 1,38 - 1,20 (m, 3H). (M+H) 395.	
34		2-metil-7-morfolin-4-il- 4-piperidin-1-il- quinazolina	7,71 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 3,57 (s, 4H), 3,32 - 3,27 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,67 (s, 6H). (M+H) 313.	> 1,0
35		4-(3-benzo[b]tiofen-2- ilmetil-piperidin-1-il)-7- morfolin-4-il- quinazolina	8,40 (s, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,7, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 7,2, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 7,17 (s, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 19,5, 13,9, 2H), 3,73 (t, <i>J</i> = 4,8, 4H), 3,25 - 3,14 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 1 H), 2,99 - 2,78 (m, 3H), 2,13 (s, 1 H), 1,98 (d, <i>J</i> = 6,7, 1 H), 1,84 (d, <i>J</i> = 13,4, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 12,4, 1H), 1,37 (dd, <i>J</i> = 21,7, 9,9, 1 H). (M+H) 445.	0,1-0,5
36		2-cloro-7-morfolin-4-il- 4-(3-tiazol-2-ilmetil- piperidin-1-il)- quinazolina	7,78 (d, <i>J</i> = 3,3, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> 3,3, 1 H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 4,21 (d, <i>J</i> = 12,9, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, 4H), 3,19 - 3,08 (m, 1 H), 3,06 - 2,93 (m, 3H), 2,26 (ddd, <i>J</i> = 10,5, 7,1, 3,5, 1 H), 1,93 (dd, <i>J</i> = 12,8, 3,1, 1 H), 1,87 - 1,78 (m, 1 H), 1,72 - 1,60 (m, 1 H), 1,47 - 1,33 (m, 1H). (M+H) 430.	< 0,1
37		7-morfolin-4-il-4-(5- tiofen-2-il-3,6-dihidro- 2H-piridin-1-il)- quinazolina	8,48 (d, <i>J</i> = 14,5, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,8, 1 H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 3,0, 1 H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,34 (t, <i>J</i> = 4,0, 1 H), 4,55 (d, <i>J</i> = 1,6, 2H), 3,83 (t, <i>J</i> = 5,6, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, 4H), 2,55 (d, <i>J</i> = 3,4, 2H). (M+H) 379.	0,1-0,5

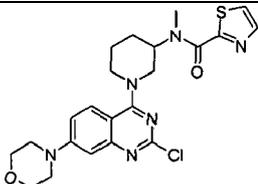
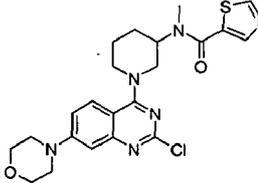
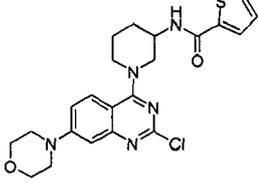
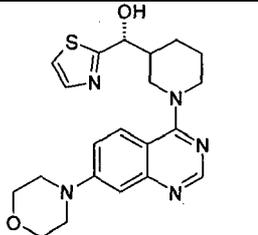
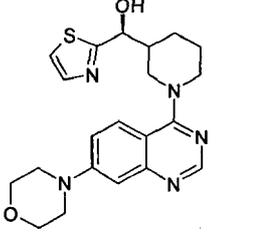
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
38		(3-metoxi-fenil)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	mezcla de diastereómeros (M+H) 435.	< 0,1
39		2-metoxi-7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolina	7,69 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,32 - 3,28 (m, 4H), 1,67 (s, 6H). (M+H) 329.	> 1,0
40		7-morfolin-4-il-4-(3-tiofen-2-il-piperidin-1-il)-quinazolina	8,48 (s, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 6,97 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 12,8, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,37 - 3,26 (m, 5H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,18 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 1,94 - 1,69 (m, 2H). (M+H) 381.	< 0,1
41		4-[3-(3-metoxibencil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,40 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,7, 1 H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,3, 1 H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,3, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,2, 3H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 9,2, 13,1, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 4H), 3,04 (t, <i>J</i> = 11,1, 1 H), 2,80 (dd, <i>J</i> = 12,7, 10,7, 1 H), 2,62-2,51 (m, 1 H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,82 (dd, <i>J</i> = 22,1, 13,3, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H). (M+H) 419.	< 0,1
42		4-[3-(3,4-dimetoxibencil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,40 (d, <i>J</i> = 4,9, 1 H), 8,13 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 13,1, 5,0, 1 H), 6,69 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,9, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 13,4, 1H), 4,02 (d, <i>J</i> = 12,8, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,30,3,25 (m, 4H), 3,09 - 2,99 (m, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, 1 H), 2,56 (dd, <i>J</i> = 13,4, 6,4, 1 H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 13,2, 8,3, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 12,1, 1	0,1-0,5

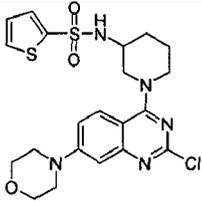
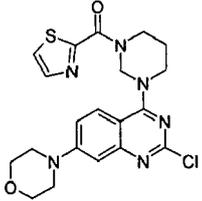
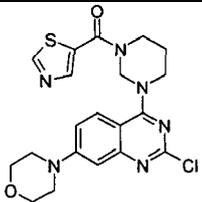
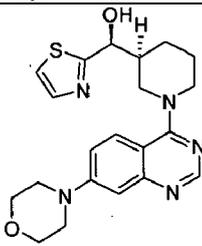
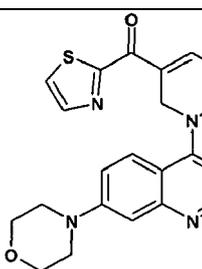
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
			H), 1,36 - 1,24 (m, 1H). (M+H) 449.	
43		4-(3-benzotiazol-2-ilmetil-piperidin-1-il)-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,41 (s, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> = 7,4, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,8, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,0, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,7, 7,8, 1 H), 7,43 (t, <i>J</i> = 7,0, 1 H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 4,14 (d, <i>J</i> = 12,8, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 4,8, 4H), 3,20 (t, <i>J</i> = 9,2, 4H), 3,18 - 3,00 (m, 3H), 2,92 (dd, <i>J</i> = 12,9, 10,5, 1H), 2,39 (dd, <i>J</i> = 7,6, 6,6, 1H), 1,99 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,5, 1 H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1 H), 1,50 - 1,35 (m, 1 H). (M+H) 446.	0,1-0,5
44		7-morfolin-4-il-4-(3-tiofen-3-ilmetil-piperidin-1-il)-quinazolina	8,40 (s, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 1 H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 4,8, 1 H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,13 (d, <i>J</i> = 12,9, 1 H), 4,05 (d, <i>J</i> = 12,7, 1 H), 3,80 - 3,71 (m, 4H), 3,32 - 3,28 (m, 4H), 3,08 - 2,98 (m, 1 H), 2,83 - 2,73 (m, 1 H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, <i>J</i> = 13,9, 1,7, 1 H), 1,81 (dd, <i>J</i> = 9,9, 6,5, 1 H), 1,71 - 1,54 (m, 1 H), 1,34 - 1,21 (m, 1 H). (M+H) 395.	< 0,1
45		[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-tiofen-3-il-metanol	mezcla diastereómeros (M+H) 411.	< 0,1
46		[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	mezcla diastereómeros (M+H) 412.	< 0,1

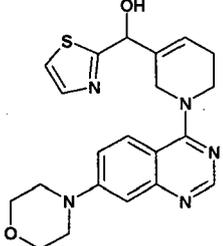
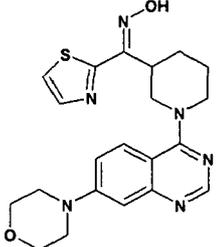
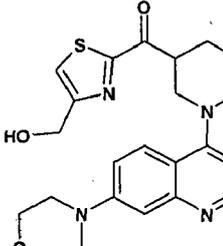
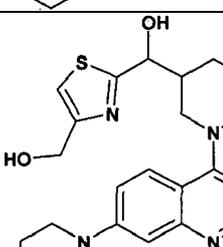
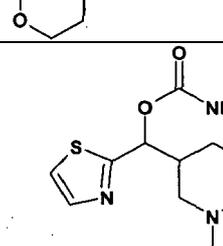
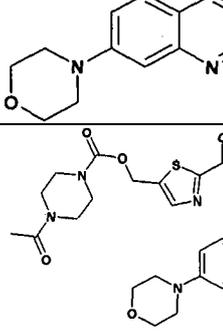
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
47		(5-metil-tiazol-2-il)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	mezcla de diastereómeros (M+H) 426.	< 0,1
48		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	mezcla de diastereómeros (M+H) 440.	< 0,1
49		(4-metil-tiazol-2-il)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	mezcla de diastereómeros (M+H) 426.	< 0,1
50		[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanona	8,44 (s, 1 H), 8,24 (t, J = 4,6, 2H), 7,94 (d, J = 9,3, 1 H), 7,32 (d, J = 6,7, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,42 (d, J = 9,8, 1 H), 4,14 (d, J = 12,9, 1 H), 3,98 (t, J = 8,2, 1 H), 3,82 - 3,71 (m, 4H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 3,24 - 3,09 (m, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 1,90 (d, J = 7,7, 2H), 1,80 (t, J = 9,8, 2H). (M+H) 410.	< 0,1
51		4-[3-(5-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,42 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 9,3, 1 H), 7,38 (d, J = 0,9, 1 H), 7,20 (dd, J = 9,3, 2,5, 1 H), 6,97 (d, J = 2,5, 1 H), 4,11 (t, J = 12,3, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 1 H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (ddd, J = 10,3, 6,9, 3,5, 1 H), 1,91 (dd, J = 9,1, 3,0, 1 H), 1,80 (dd, J = 10,0, 3,3, 1H), 1,67 (dd, J = 24,6, 11,9, 1 H), 1,34 (ddd, J = 15,3, 12,3, 4,0, 1H). (M+H) 410.	< 0,1

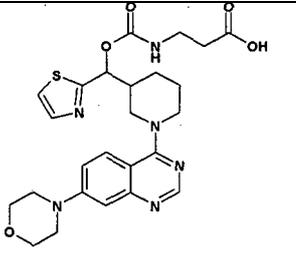
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
52		4-[3-(4,5-dimetil-tiazol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,45 - 8,39 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 4H), 3,33 - 3,30 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 1 H), 2,92 - 2,77 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (dtd, <i>J</i> = 13,9, 7,0, 3,4, 1 H), 1,91 (dt, <i>J</i> = 9,3, 6,2, 1 H), 1,84 - 1,74 (m, 1 H), 1,66 (ddd, <i>J</i> = 15,7, 9,8, 4,0, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1 H). (M+H) 424.	< 0,1
53		[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-oxazol-2-il-metanol	mezcla de diastereómeros (M+H) 396.	< 0,1
54		7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ol	10,52 (s, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 9,2, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 6,8, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,58 (s, 4H), 3,27 - 3,20 (m, 4H), 1,65 (s, 6H). (M+H) 315.	> 1,0
55		(1-metil-1H-imidazol-2-il)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metanol	mezcla de diastereómeros (M+H) 409.	0,1-0,5
56		4-[3-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-7-morfolin-4-il-quinazolina	8,42 (s, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 7,09 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 22,1, 12,3, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 4H), 3,33 - 3,29 (m, 4H), 3,06 (t, <i>J</i> = 10,9, 1 H), 2,96 - 2,84 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (dd, <i>J</i> = 10,5, 7,0, 1 H), 1,91 (d, <i>J</i> = 12,8, 1H), 1,81 (d, <i>J</i> = 13,2, 1 H), 1,69 (t, <i>J</i> = 12,5, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 1H). (M+H) 410.	< 0,1

N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
57		7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-ilamina	7,64 (d, <i>J</i> = 9,3, 1 H), 7,19 (s, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 11,1, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 3,75 (m, 4H), 3,31 (m, 8H), 1,69 (s, 6H). (M+H) 314.	0,5-1,0
58		7-morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-quinazolin-2-carbonitrilo	7,82 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,4, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 10,7, 5,5, 8H), 3,43 - 3,29 (m, 4H), 1,70 (s, 6H). (M+H) 324.	0,1-0,5
59		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico	9,23 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 7,2, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,92 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,5, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 4,31 (d, <i>J</i> = 12,4, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 13,4, 1 H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,37 - 3,33 (m, 4H), 3,24 - 3,11 (m, 1 H), 2,07 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 2H). (M+H) 459.	< 0,1
60		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-amida del ácido tiazol-2-carboxílico	8,89 (d, <i>J</i> = 7,9, 1 H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,8, 3,1, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 25,4, 12,4, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 4H), 3,37 - 3,33 (m, 4H), 3,23 - 3,13 (m, 1 H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,87 (t, <i>J</i> = 10,3, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H). (M+H) 459.	< 0,1
61		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico	9,18 (d, <i>J</i> = 2,0, 1 H), 8,46 (d, <i>J</i> = 8,0, 1 H), 8,34 (d, <i>J</i> = 2,0, 1 H), 7,92 (d, <i>J</i> = 9,4, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> 9,4, 2,6, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,6, 1 H), 4,29 - 4,08 (m, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,39 - 3,34 (m, 4H), 3,27 - 3,12 (m, 3H), 1,99 (s, 1 H), 1,91 - 1,70 (m, 3H). (M+H) 459.	0,1-0,5

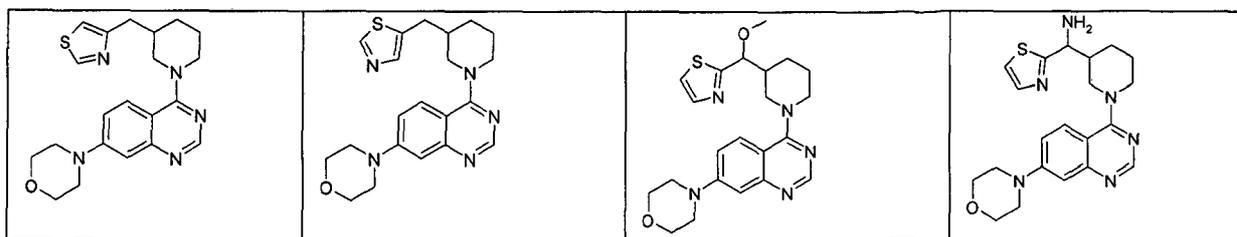
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
62		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metilamida del ácido tiazol-2-carboxílico	(M+H) 474.	0,5-1,0
63		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-metilamida del ácido tiazol-5-carboxílico	(M+H) 474.	0,1-0,5
64		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico	8,44 (d, <i>J</i> = 7,3, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,4, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 5,0, 1 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,6, 1 H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 4,9, 3,8, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,31 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 4,20 (d, <i>J</i> = 12,8, 1H), 4,03 (dd, <i>J</i> = 14,1, 7,0, 1 H), 3,78 - 3,72 (m, 4H), 3,38 - 3,31 (m, 4H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 1 H), 1,95 - 1,85 (m, 1 H), 1,73 (dd, <i>J</i> = 17,1, 8,4, 2H). (M+H) 458.	0,1-0,5
65		(R)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	8,42 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 3,2, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,4, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 2,4, 1 H), 6,28 (d, <i>J</i> = 5,3, 1 H), 4,78 (t, <i>J</i> = 5,4, 1H), 4,17 (t, <i>J</i> = 15,1, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,34 - 3,30 (m, 4H), 3,01 - 2,85 (m, 2H), 2,21 (d, <i>J</i> = 5,1, 1 H), 1,79 (d, <i>J</i> = 10,4, 2H), 1,68-1,46 (m, 2H). (M+H) 412.	< 0,1
66		(S)-[1-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	8,43 (d, <i>J</i> = 6,9, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 3,2, 1 H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 6,3, 2H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,5, 1 H), 6,97 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,35 (d, <i>J</i> = 5,0, 1 H), 4,79 (t, <i>J</i> = 5,3, 1 H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 4H), 3,37 - 3,30 (m, 4H), 3,01 (ddd, <i>J</i> = 24,5, 17,4, 11,1, 2H), 2,24 (d, <i>J</i> = 5,8, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1 H), 1,76 (d, <i>J</i> = 10,0, 1 H), 1,72 - 1,59 (m, 1 H), 1,50 (qd, <i>J</i> =	< 0,1

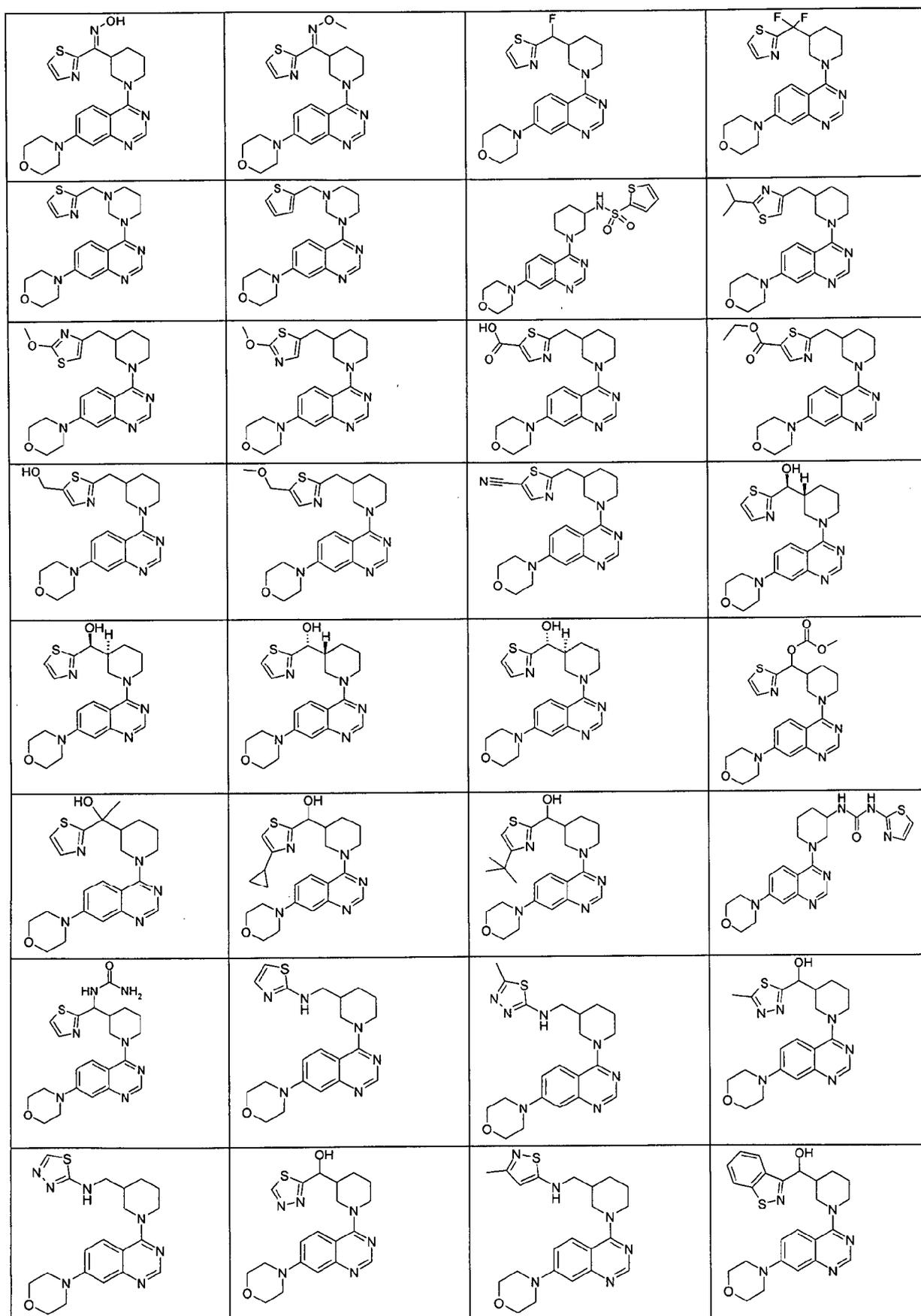
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
			12,2, 4,0, 1H). (M+H) 412.	
67		[1-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piperidin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico	8,20 (d, <i>J</i> = 7,0, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,1, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 9,4, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 3,6, 1,1, 1 H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,5, 1 H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 4,8, 3,9, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 4,03 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 13,2, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,40 - 3,35 (m, 4H), 3,22 (t, <i>J</i> = 10,8, 1 H), 3,13 (dd, <i>J</i> = 12,9, 9,3, 1 H), 1,81 (d, <i>J</i> = 9,6, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 2H). (M+H) 495.	< 0,1
68		[3-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tetrahidropirimidin-1-il]-tiazol-2-il-metanona	(M+H) 445	
69		[3-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tetrahidropirimidin-1-il]-tiazol-4-il-metanona	(M+H) 445	
70			¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 3,2, 1 H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 10,5, 6,3, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,6, 1 H), 6,97 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,34 (dd, <i>J</i> = 26,7, 5,4, 1 H), 4,79 (t, <i>J</i> = 5,6, 1 H), 4,13 (t, <i>J</i> = 14,5, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 3,34 - 3,28 (m, 4H), 3,11 - 2,87 (m, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 1 H), 1,83 (dd, <i>J</i> = 9,9, 3,2, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1 H), 1,73 - 1,58 (m, 1 H), 1,50 (qd, <i>J</i> = 12,2, 3,9, 1H)	
71			M+H) 408	

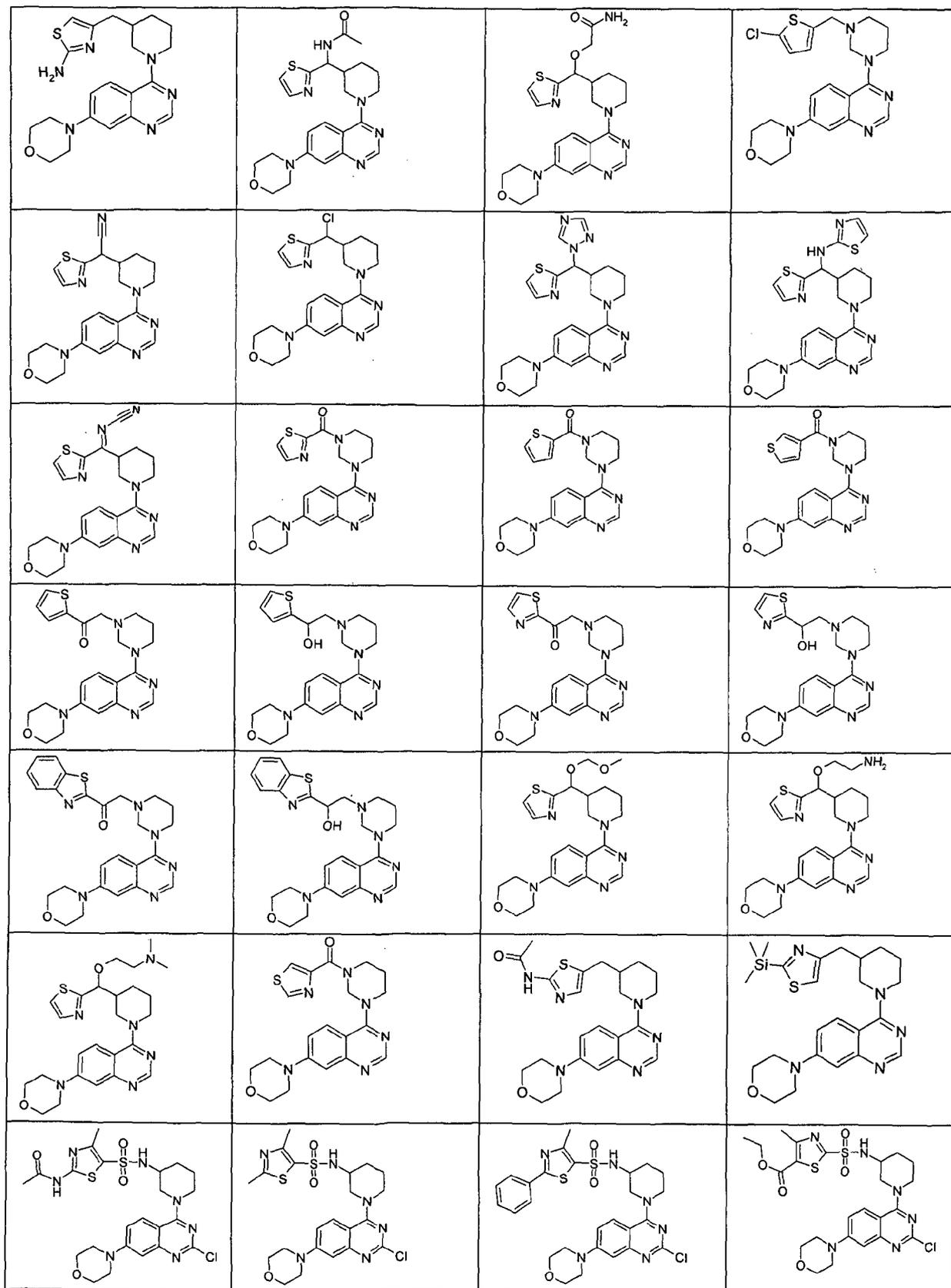
N.º	Fórmula estructural	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
72			(M+H) 410	
73			(M+H) 426	
74			(M+H) 441	
75			(M+H) 443	
76			(M+H) 456	
77			(M+H) 597	

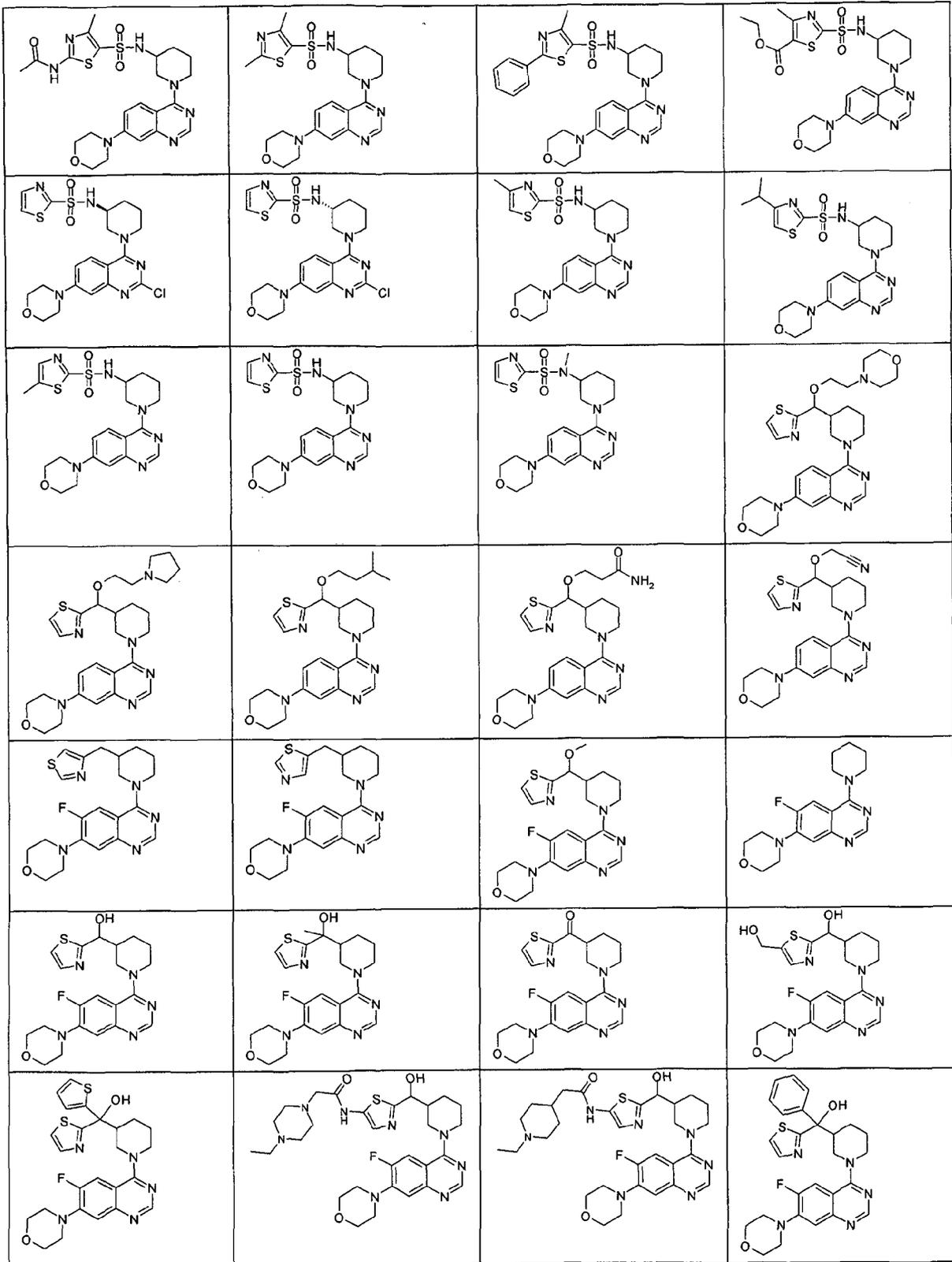
N.º	Fórmula estructura	Nombre	Análisis ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ HPLC-MS (M+H)	Unión DNA-PK Cl ₅₀ [µM]
78			(M+H) 528	

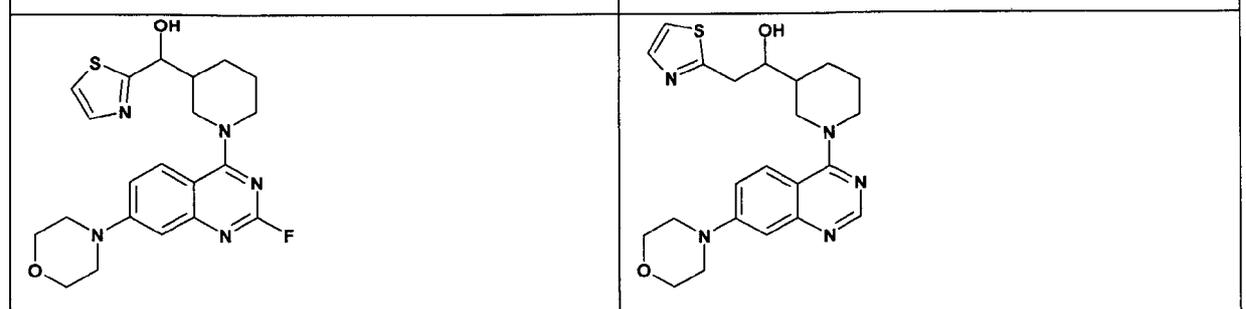
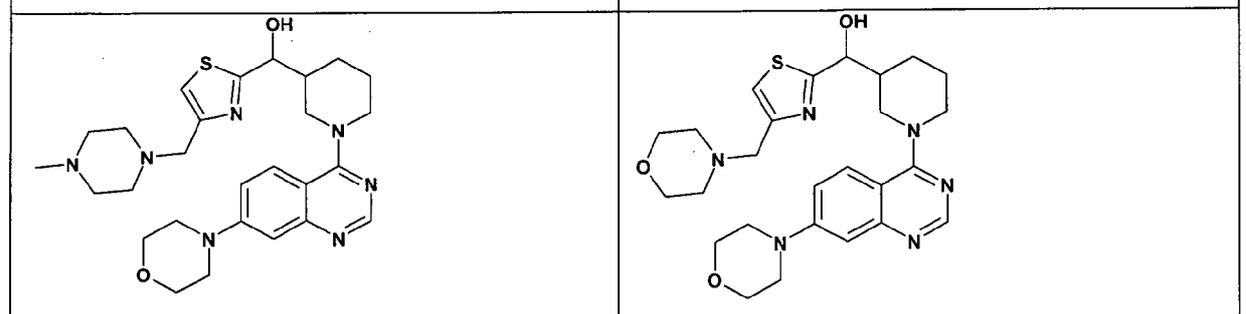
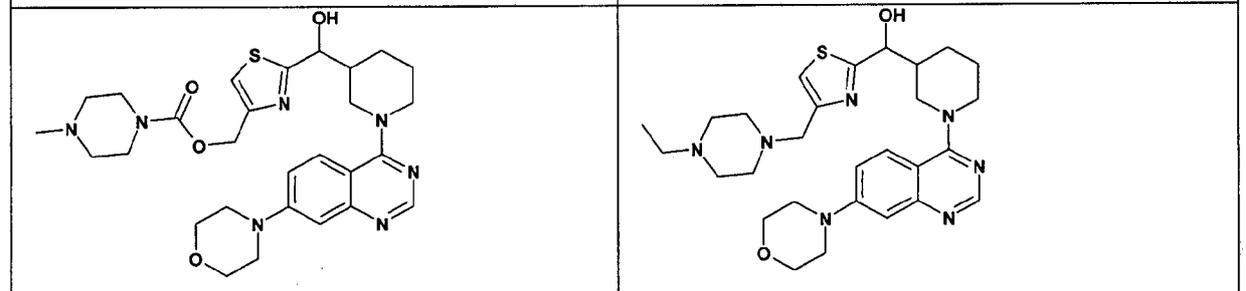
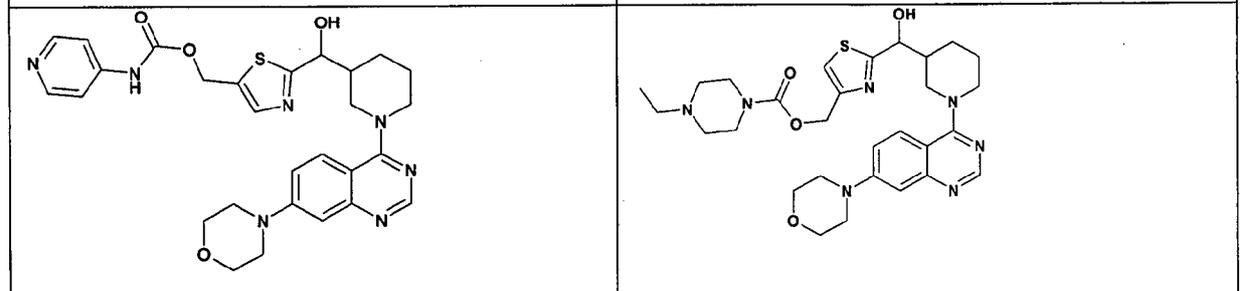
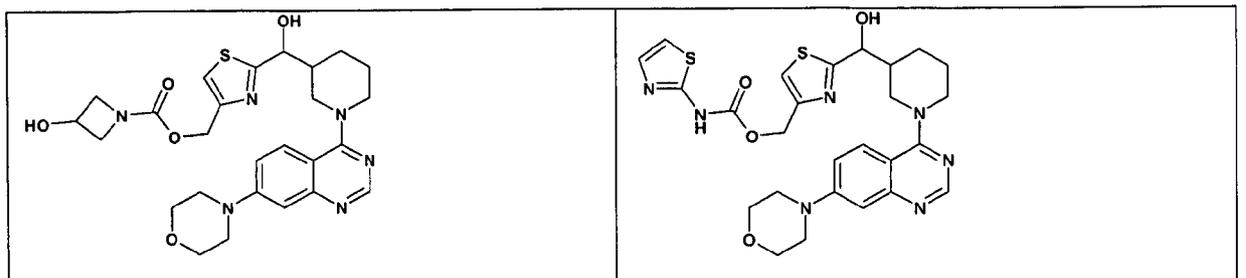
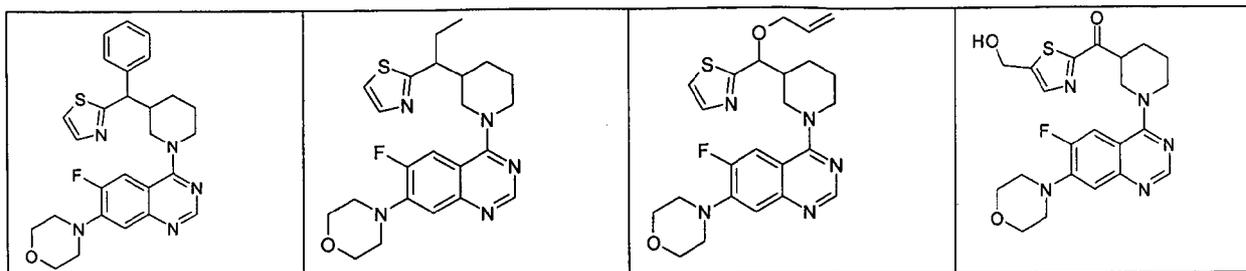
Por lo demás pueden producirse de manera análoga los siguientes compuestos.

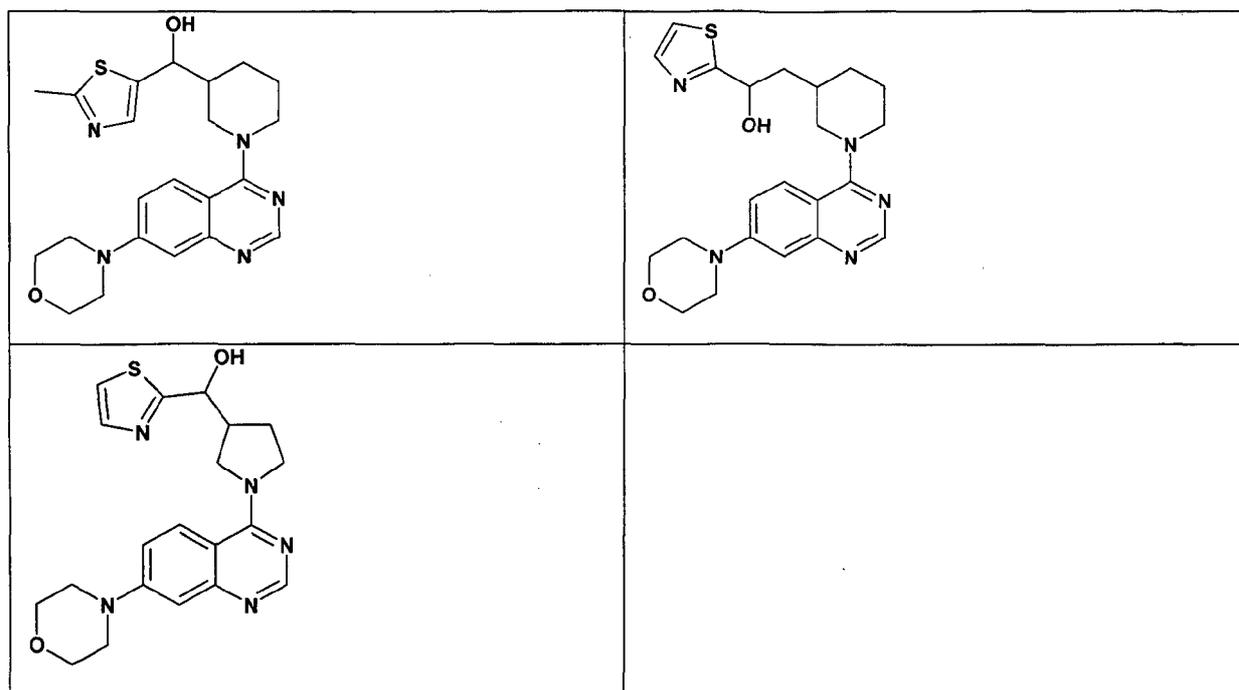












Ejemplo 9: Ensayo de DNA-PK / bioquímico

En ensayo de cinasa tuvo lugar en placas de protección de microtitulación de 348 pocillos recubiertas con estreptavidina. Para ello se incubaron 1,5 μg de complejo de DNA-PK-proteína y 100 ng de sustrato biotinilado, como por ejemplo PESQEAFLDWKK-biotina-NH₂ ("biotina-DNA-PK-péptido"), 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) con 500 ng de ADN de timo de ternero, 33P-ATP 0,1 μCi y DMSO al 1,8% por pocillo con o sin el compuesto de prueba durante 90 min a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con 50 μl /pocillo de EDTA 200 mM. Tras incubar durante 30 min más a temperatura ambiente se retiró el líquido. Se lavó cada pocillo tres veces con 100 μl de solución salina al 0,9%. Se detectó una reacción inespecífica (valor en blanco) con 10 μM de un inhibidor de cinasa propio. La medición de radiactividad tuvo lugar con un instrumento TopCount. Se calcularon valores de CI₅₀ en RS1.

Bibliografía: Kashishian *et al.* (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257.

Ejemplo 10: Preparaciones farmacéuticas

15 Ejemplo A: Viales para inyección

Se ajustó una disolución de 100 g de principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,8, se filtró de manera estéril, se introdujo en viales para inyección, se liofilizó en condiciones estériles y se cerró de manera estéril. Cada vial para inyección contenía 5 mg de principio activo según la invención.

20 Ejemplo B: Supositorios

Se fundió una mezcla de 20 g de principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg de principio activo según la invención.

Ejemplo C: Disolución

25 Se preparó una disolución a partir de 1 g de principio activo según la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄*2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄*12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajustó a pH 6,8, se llenó hasta 1 l y se esterilizó mediante irradiación. Esta disolución pudo utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclaron 500 mg de principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

5 Se comprimió una mezcla de 1 kg de principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contenía 10 mg de principio activo según la invención.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimieron comprimidos, que a continuación se recubrieron de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

10 Se introdujeron 2 kg de principio activo de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenía 20 mg de principio activo según la invención.

Ejemplo H: Ampollas

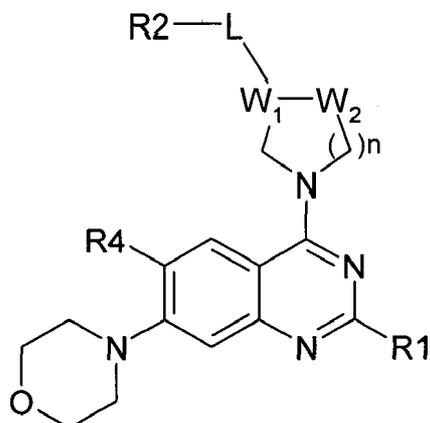
15 Se filtró de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo según la invención en 60 l de agua destilada dos veces, se introdujo en ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se cerró de manera estéril. Cada ampolla contenía 10 mg de principio activo según la invención.

Ejemplo I: Pulverización para inhalación

20 Se disolvieron 14 g de principio activo según la invención en 10 l de disolución de NaCl isotónica y se introdujo la disolución en recipientes de pulverización habituales en el mercado con mecanismo de bombeo. La disolución pudo pulverizarse en la boca o la nariz. Un golpe de pulverización (aproximadamente 0,1 ml) correspondía a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (IA)



(IA)

en la que

- 5 R1 significa H, Hal, CN, A, OY, NYY o -NH-C(NYY)=NY,
 R2 significa H, Cyc, Ar, Het¹ o Het²,
 R3 significa Y, OH u OA,
 R4 significa H o Hal,
 Y significa H, A o Alk-OA,
- 10 W₁ significa CR₃ o N,
 W₂ significa CH₂,
- 15 L significa enlace sencillo, -CYR₃-, -CO-, -CO-NY-, -NY-CO-, -NY-CO-NY-, -NY-SO₂-, -C(=NR₃)-, -C(=N-CN)-, -Alk-, -Alk-NY-, Alk-CO-, -Alk-CO-NY-, -AlkO-, -Alk-OAlk-, -Alk-C(Y)(OY)-, -C(Y)(CN)-, -C(Y)(Het¹)-, -C(R₃)(Het¹)-, -C(Y)(Het¹)-NY-, -C(Y)(Het²)-, -C(Y)(OY)-, -C(Y)(OCOY)-, -C(Y)(NYY)-, -C(Y)(NY-COY)-, -C(Y)(NY-CONYY)-, -C(Y)(OAlk-CN)-, -C(Y)(OAlk-Het²)-, -C(Y)(OAlk-NYY)-, -C(Y)(OAlk-CO-NYY)-, -C(Y)(OY)-Alk-, -C(Y)(OCO-NYY)-, -C(Y)(OCO-NY-Alk-COOY)- o -C(Y)(OY)-Het¹-Alk-OCO-NY-,
- 20 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-7 átomos de H por Hal,
- 20 Alk significa alquileo con 1-6 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por Hal y/o CN,
- Cyc significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por A, Hal y/u OY,
- Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Y, OY, Hal, CN, COOY, -Alk-OY, NYY, -NY-COY, SiY₃, Cyc y/o fenilo,
- 25 Het¹ significa heteroarilo con uno o dos núcleos con 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono-, di- o trisustituido con Y, OY, Hal, CN, COOY, -Alk-OY, NYY, -NY-COY, -Alk-Het², -Alk-OCO-Het², -Alk-OCO-NY-Het², -NY-CO-Het², -NY-CO-Alk-Het², SiY₃, Cyc y/o fenilo, excluyéndose piridilmetoxilo, cuando R1 es NYY,
- 30 Het² significa un heterociclo con un núcleo, saturado, con 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido con R₃ y/o COY,

Hal significa F, Cl, Br o I, y

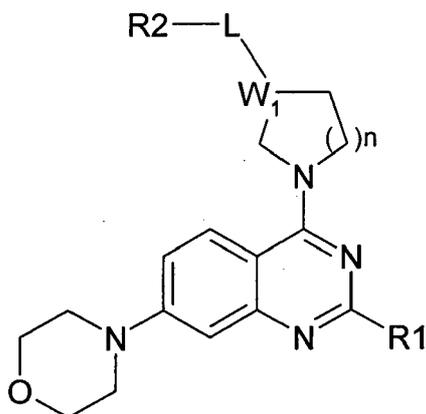
n significa 1, 2, 3 ó 4,

y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 2. Compuestos según la reivindicación 1, en la que

L significa enlace sencillo, -CYR3-, -CO-, -CO-NY-, -NY-CO-, -NY-SO₂-, -Alk- o -Alk-OAlk-.

3. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula parcial (IB)



(IB)

en la que

10 W₁ significa CH o N,

R1 significa H, Hal, CN, A, OA o NH₂,

R2 significa H, Ar, Het¹ o Het²,

R3 significa A, Alk-OH, OH u OA,

Y significa H, A o Alk-OA,

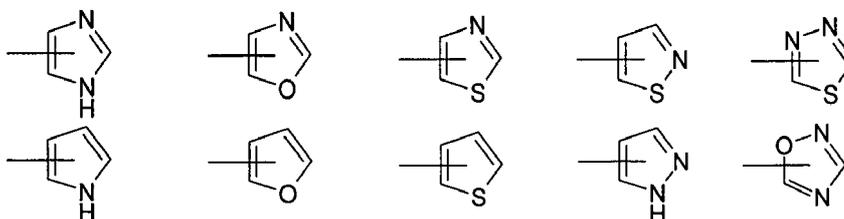
15 L significa enlace sencillo, -CYR3-, -CO-, -CO-NY-, -NY-CO-, -NY-SO₂-, -Alk- o -Alk-OAlk-,

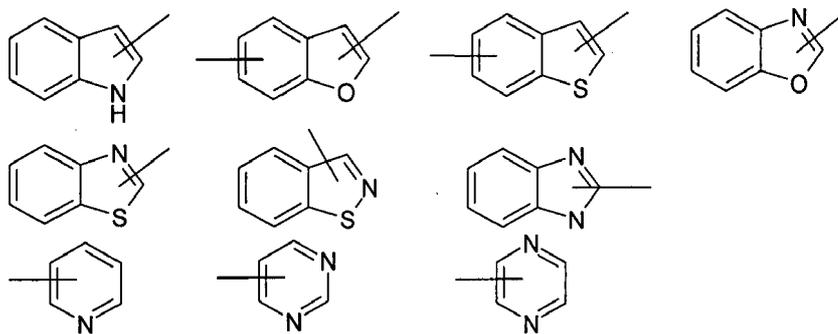
A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-5 átomos de H por Hal,

Alk significa alquileo con 1-3 átomos de C, pudiendo estar sustituidos 1-2 átomos de H por Hal,

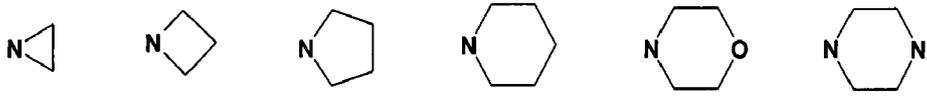
Ar significa fenilo no sustituido o mono- o disustituido con R3 o Hal,

20 Het¹ significa heteroarilo no sustituido o mono- o disustituido con Y o Hal del grupo:





Het² significa un heterociclo no sustituido o monosustituido con A del grupo:



5

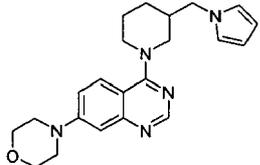
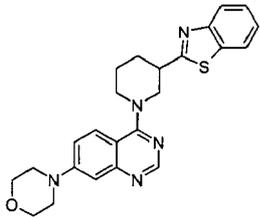
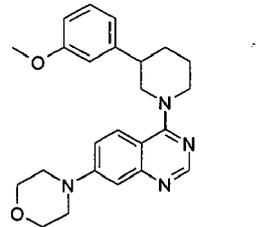
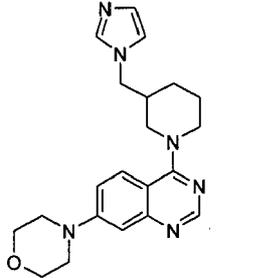
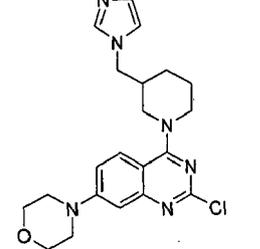
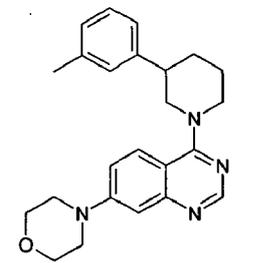
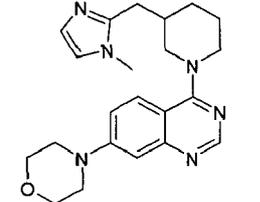
Hal significa F, Cl o Br, y

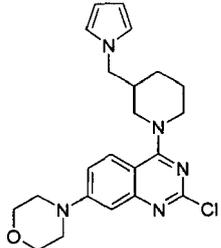
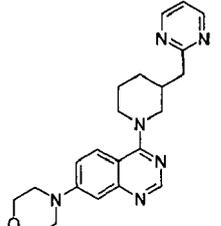
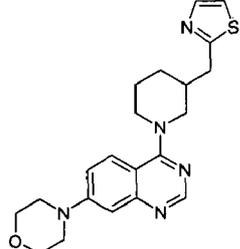
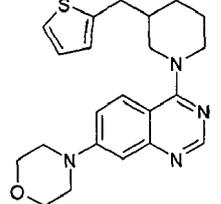
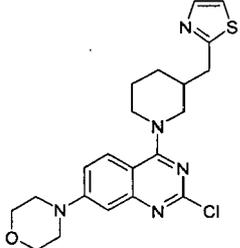
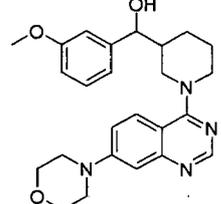
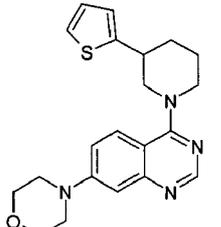
n significa 1, 2 ó 3,

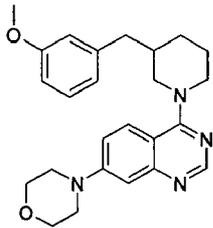
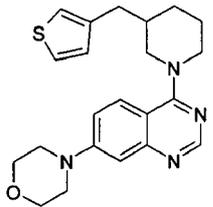
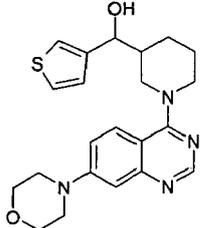
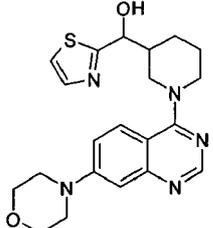
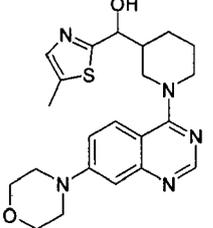
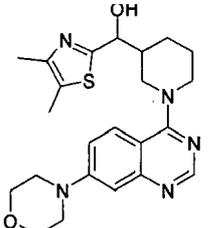
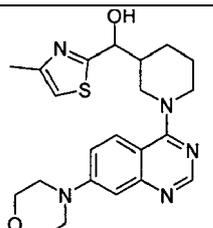
y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

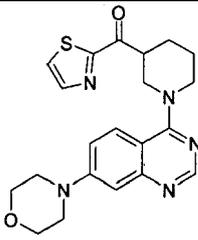
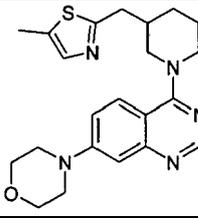
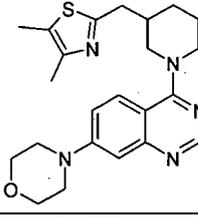
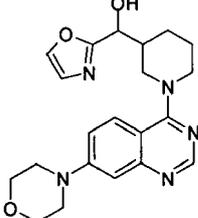
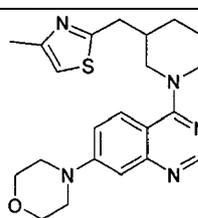
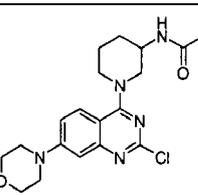
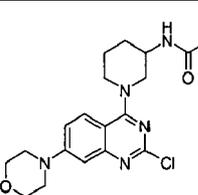
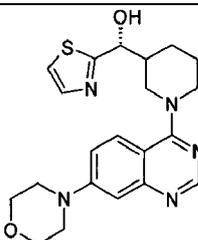
10 4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado del grupo:

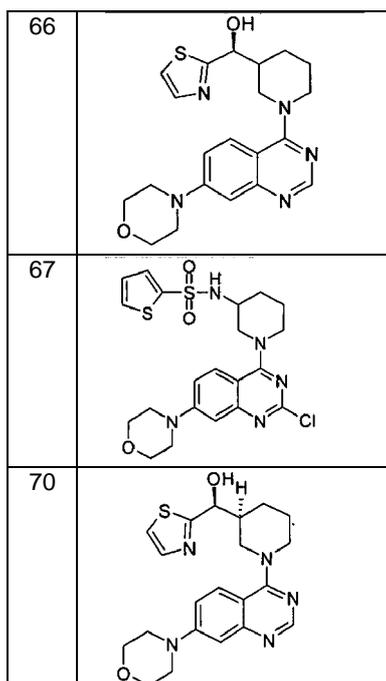
1	
2	
4	
6	

13	
14	
22	
23	
25	
27	
29	

30	
31	
32	
33	
36	
38	
40	

41	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

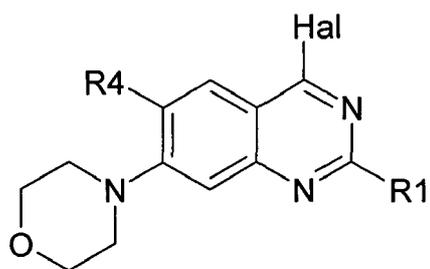
50	
51	
52	
53	
56	
59	
60	
65	



y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5. Procedimiento para producir compuestos de fórmula (IA) según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos con las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

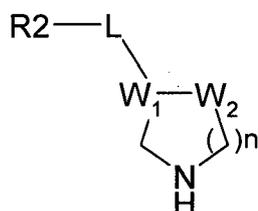


(II)

en la que

R1, R4, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

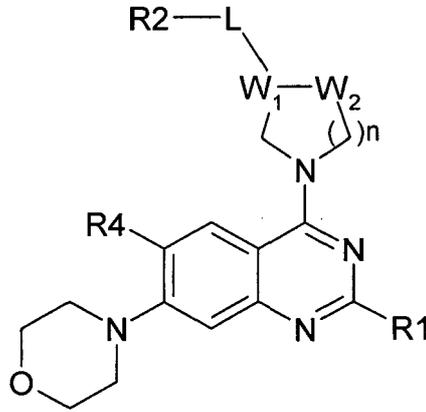
10 con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que

R2, R3, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado en la reivindicación 1, obteniendo los compuestos de fórmula (IA)



(IA)

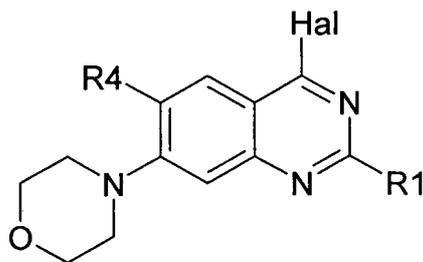
5 en la que

R1, R2, R3, R4, Y, W₁, W₂, L, A, Alk, Cyc, Ar, Het¹, Het², Hal y n presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

y dado el caso

(b) convertir una base o ácido de los compuestos de fórmula (IA) en una de sus sales.

10 6. Compuestos intermedios de fórmula (II),



(II)

en la que

R1 significa H, CN, A, OY, NYY o -NH-C(NYY)=NY,

R4 significa H o Hal,

15 Y significa H, A o Alk-OA,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-7 átomos de H por Hal,

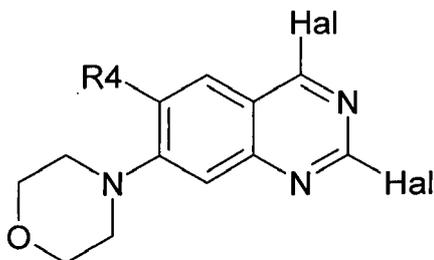
Alk significa alquileno con 1-6 átomos de C, pudiendo estar sustituidos independientemente entre sí 1-4 átomos de H por Hal y/o CN, y

20 Hal significa F, Cl, Br o I,

y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

7. Procedimiento para producir compuestos intermedios de fórmula (II) según la reivindicación 6 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos con las siguientes etapas:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIC)



(IIC)

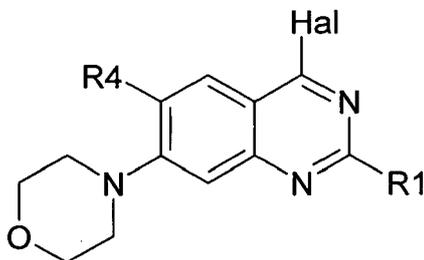
en la que R4 y Hal presentan el significado indicado en la reivindicación 6,

con un compuesto X-R1, en el que

X significa un elemento del 1^{er} grupo principal, y

- 10 R1, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado en la reivindicación 6, excluyéndose H₂ para X-R1,

obteniendo los compuestos intermedios de fórmula (II)



(II)

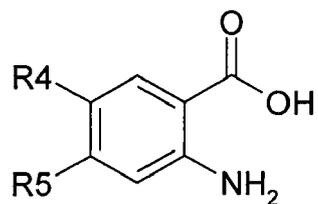
en la que R1, R4, Y, A, Alk y Hal presentan el significado indicado en la reivindicación 6,

y dado el caso

- 15 (b) convertir una base o ácido de los compuestos de fórmula (II) en una de sus sales.

8. Procedimiento para producir compuestos intermedios de fórmula (II) según la reivindicación 6 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos con las siguientes etapas:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIE)



(IIE)

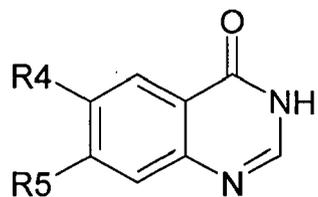
en la que

R4 significa H o Hal,

R5 significa morfolinilo o Hal, y

5 Hal significa F, Cl, Br o I,

con acetato de formamidina en un alcohol obteniendo los compuestos intermedios de fórmula (IID-1)



(IID-1)

en la que

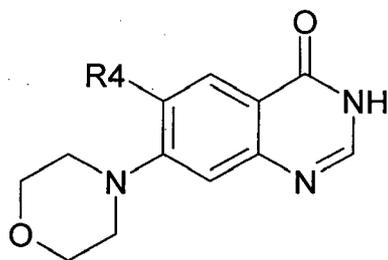
R4 significa H o Hal,

10 R5 significa morfolinilo o Hal, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

y cuando R5 es Hal

(b) hacer reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (IID-1) con morfolina obteniendo los compuestos intermedios de fórmula (IID)



15

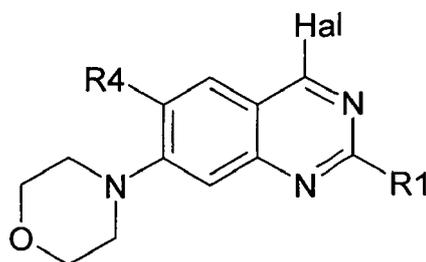
(IID)

en la que

R4 significa H o Hal, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

(b') hacer reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (IID) con un agente de halogenación en una amina orgánica obteniendo compuestos intermedios de fórmula parcial (II)



(II)

en la que

- 5 R1 significa H,
 R4 significa H o Hal, y
 Hal significa F, Cl, Br o I,

y dado el caso

(b'') convertir una base o ácido de los compuestos intermedios de fórmula (II) en una de sus sales.

- 10 9. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para inhibir serina-treonina-proteína cinasas *in vitro*.
- 15 10. Uso de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para sensibilizar células cancerosas frente a agentes anticancerígenos y/o radiación ionizante con la condición de que la sensibilización *in vivo* no tiene lugar en el cuerpo humano y/o animal.
11. Fármaco que comprende al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 20 12. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, junto con excipientes farmacéuticamente compatibles, en combinación con al menos un agente anticancerígeno.
- 25 13. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 y/o sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la profilaxis, la terapia y/o el control de la evolución de cáncer, tumores, metástasis y/o alteraciones de la angiogénesis, en combinación con radioterapia y/o con al menos un agente anticancerígeno.