

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 255**

51 Int. Cl.:

A01N 43/54 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2009 PCT/US2009/041382**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2009 WO2009134658**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009 E 09739460 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2276346**

54 Título: **Compuestos de pirimidina bicíclicos condensados como inhibidores de las aurora cinasas**

30 Prioridad:

30.04.2008 US 49063

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

12.06.2017

73 Titular/es:

**NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES
(100.0%)
35 Keyan Road Miaoli County
Zhunan Town 350, TW**

72 Inventor/es:

**HSIEH, HSING-PANG;
COUMAR, MOHANE, SELVARAJ;
HSU, TSU-AN;
WU, SU-YING y
CHAO, YU-SHENG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 255 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina bicíclicos condensados como inhibidores de las aurora cinasas

Antecedentes

5 Las proteínas cinasas desempeñan importantes papeles en las rutas de señalización celular que regulan diversas funciones de las células tales como la diferenciación, proliferación, migración y apoptosis. La desregulación de las proteínas cinasas está implicada en una serie de enfermedades, incluido el cáncer. Por lo tanto, las proteínas cinasas son dianas terapéuticas atractivas en el tratamiento del cáncer.

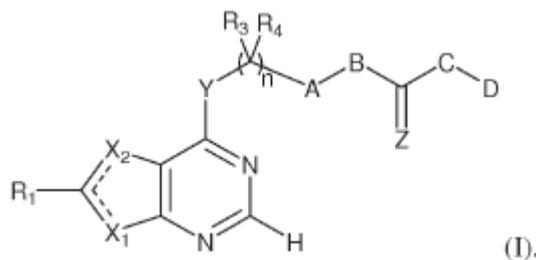
10 Las aurora cinasas, que pertenecen a la subclase de cinasas de serina/treonina, están implicadas en la regulación de la mitosis. Se conocen tres isoformas A, B y C. La aurora A está implicada en la maduración y separación del centrosoma, ensamblaje del husillo bi-polar y entrada mitótica; la aurora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

La solicitud de patente de Estados Unidos 2005/0227992 describe compuestos tricíclicos como inhibidores de aurora cinasas.

Sumario

20 Esta invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos de pirimidina bicíclicos condensados se pueden utilizar para inhibir la actividad de aurora cinasas (p. ej., aurora A, aurora B, y/o aurora C), lo que permite que estos compuestos sean aplicados en el tratamiento de trastornos mediados por aurora cinasa, tales como el cáncer.

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



25 En la fórmula (I), uno de los dos enlaces --- es un enlace sencillo y el otro es un enlace doble; X_1 es O y X_2 es CR_2 ; cada uno de Y y Z, independientemente, es O, S, o NR_b , en donde R_b es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, ciano, o NO_2 ; cada uno de R_1 y R_2 , independientemente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halo, ciano, nitro, OR_c , $OC(O)R_c$, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $C(O)NR_cR_d$, NR_cR_d , $NHC(O)R_c$, $NHC(O)NR_cR_d$, $NHC(S)R_c$, $NHC(O)OR_c$, SO_3R_c , o $SO_2NR_cR_d$, en los cuales cada uno de R_c y R_d , independientemente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; o R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, son cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo; cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es H, halo, nitro, ciano, amino, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; A es arileno o heteroarileno; B es O, S o NR_e , en donde R_e es H, alquilo, alquenilo, o alquinilo; C es O, S, alquilenilo, o NR_f , en donde R_f es H, alquilo, alquenilo, o alquinilo; o B y C, junto con el átomo de carbono al que están unidos, son heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; D es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; o C y D juntos son heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo; y n es 1, 2, 3, o 4.

35 Un subconjunto de los compuestos de furanopirimidina descritos antes, incluye aquellos en los que X_1 es O y X_2 es CR_2 . En estos compuestos, R_1 puede ser H, alquilo, alquinilo, arilo (p. ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi), o heteroarilo; R_2 puede ser H, alquilo, alquinilo, halo, arilo (p. ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, o acilamino), o heteroarilo; cada uno de R_3 y R_4 puede ser H; Y puede ser NH; Z puede ser O; A puede ser fenilo; cada uno de B y C puede ser NH; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n

45

puede ser 2.

Otro subconjunto de los compuestos de furanopirimidina incluye aquellos en los que R₁ es H, alquilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo. En estos compuestos, R₁ puede ser fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi; R₂ puede ser H, alquilo, alquinilo, halo, arilo (p. ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, o acilamino), o heteroarilo; cada uno de R₃ y R₄ puede ser H; Y puede ser NH; Z puede ser O; A puede ser fenilo; cada uno de B y C puede ser NH; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n puede ser 2.

Otro subconjunto más de los compuestos de furanopirimidina incluye aquellos en los que Z es O y cada uno de B y C es NH. En estos compuestos, R₁ puede ser H, alquilo, alquinilo, arilo (p. ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi), o heteroarilo; R₂ puede ser H, alquilo, alquinilo, halo, arilo (p. ej., fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, o acilamino), o heteroarilo; cada uno de R₃ y R₄ puede ser H; Y puede ser NH; Z puede ser O; A puede ser fenilo; cada uno de B y C puede ser NH; D puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; o n puede ser 2.

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene 1-20 átomos de carbono (p. ej., C₁-C₁₀). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, y *t*-butilo. El término "alquilenilo" se refiere a un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado, que contiene 1-20 átomos de carbono (p. ej., C₁-C₁₀). Los ejemplos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno y etileno. El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente o bivalente lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (p. ej., C₂-C₁₀) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, propenileno, alilo, y 1,4-butadienilo. El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente o bivalente lineal o ramificado, que contiene 2-20 átomos de carbono (p. ej., C₂-C₁₀) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, etinileno, 1-propinilo, 1- y 2- butinilo, y 1-metil-2-butinilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, y *terc*-butoxi. El término "alquilamino" se refiere a un -N(R)-alquilo en el cual R puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo saturado monovalente o bivalente que tiene 3 a 30 átomos de carbono (p. ej., C₃-C₁₂). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,4-ciclohexileno, cicloheptilo, y ciclooctilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo no aromático monovalente o bivalente que tiene 3 a 30 carbonos (p. ej., C₃-C₁₂) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático, monovalente o bivalente monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se). Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, y tetrahidrofuranilo. El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático, monovalente o bivalente monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S, o Se) y uno o más dobles enlaces.

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

Los alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, alquilamino, arilo, heteroarilo, alquilenilo, arileno, y heteroarileno mencionados antes incluyen tanto restos sustituidos como insustituidos. Los posibles sustituyentes sobre alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, arileno, heteroarilo, y heteroarileno incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C₁-C₁₀, arilamino, hidroxilo, halo, oxo (O=), tioxo (S=), tio, sililo, alquiltio C₁-C₁₀, ariltio, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, arilsulfonilo, acilamino (RC(O)NR'), en el que cada uno de R y R', independientemente, puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo), aminoacilo

(NRR'C(O)-), aminotioacilo, amidino, mercapto, amido (NRR'C(O)-), tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carbamido, carbamilo, carboxilo, y éster carboxílico. Por otro lado, los posibles sustituyentes sobre alquilo, alqueniilo, alquinilo, o alquienilo incluyen todos los sustituyentes indicados antes excepto alquilo C₁-C₁₀. Los cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueniilo, arilo, y heteroarilo también pueden estar condensados uno con otro.

Los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados descritos antes (esto es, compuestos de furanopirimidina) incluyen los propios compuestos, así como sus sales, sus solvatos, y sus profármacos, si corresponde. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (p. ej., amino) de un compuesto de pirimidina bicíclico condensado. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato, y acetato. Asimismo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (p. ej., carboxilato) de un compuesto de pirimidina bicíclico condensado. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio, y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados incluyen también aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos de pirimidina bicíclicos condensados activos.

En otro aspecto más, esta invención se refiere a un método para inhibir la actividad de la aurora cinasa, poniendo en contacto una célula que expresa la aurora cinasa con una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados descritos antes. La célula puede ser una célula tumoral o una célula que sobreexpresa la aurora cinasa.

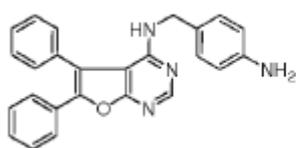
En otro aspecto más, se describe un método para tratar un trastorno mediado por aurora cinasas tal como el cáncer, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados descritos antes.

También dentro del alcance de esta invención está una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados descritos antes para uso en el tratamiento del cáncer, así como este uso terapéutico y el uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

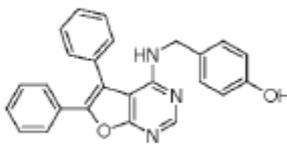
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en la descripción que sigue. Otras características, objetos, y ventajas de la invención quedarán claras a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

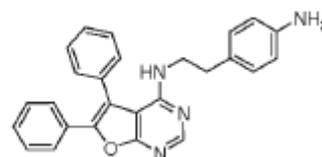
Se describen los siguientes compuestos.



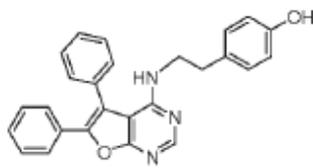
Compuesto 1



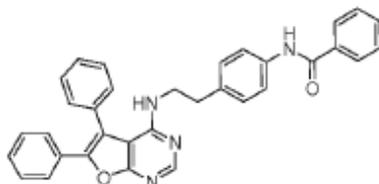
Compuesto 2



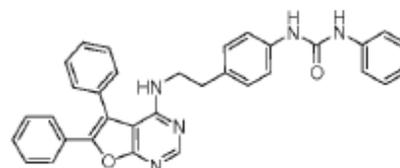
Compuesto 3



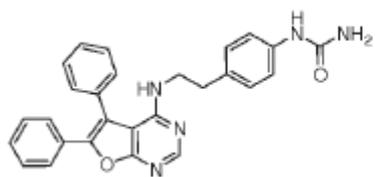
Compuesto 4



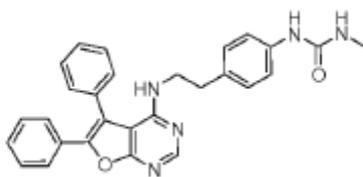
Compuesto 5



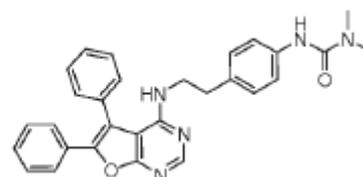
Compuesto 6



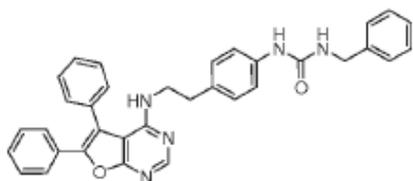
Compuesto 7



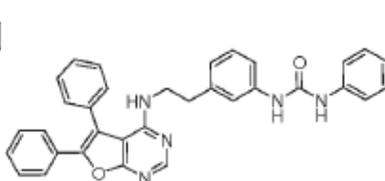
Compuesto 8



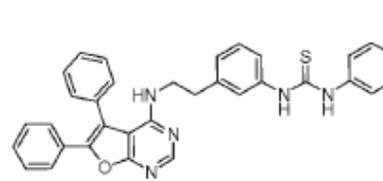
Compuesto 9



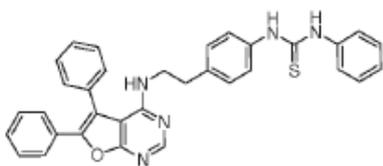
Compuesto 10



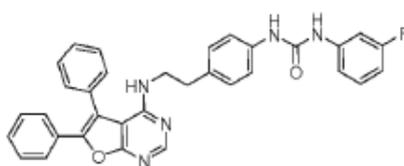
Compuesto 11



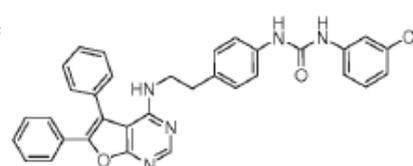
Compuesto 12



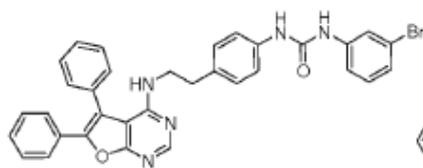
Compuesto 13



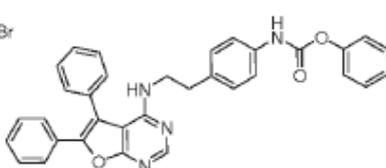
Compuesto 14



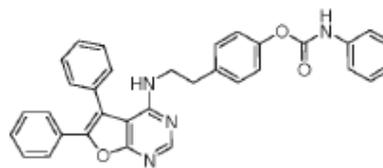
Compuesto 15



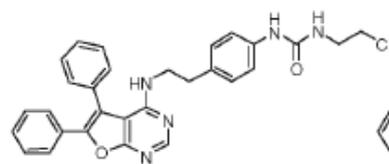
Compuesto 16



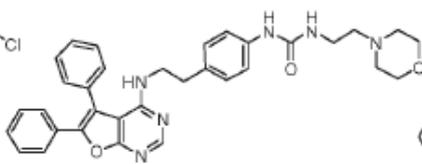
Compuesto 17



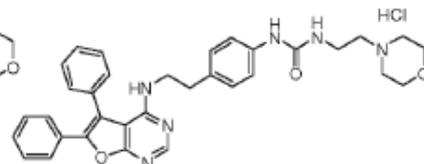
Compuesto 18



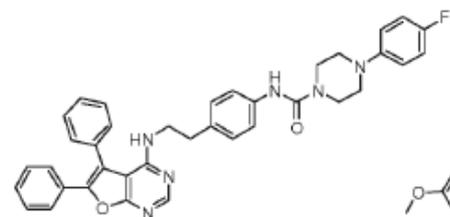
Compuesto 19



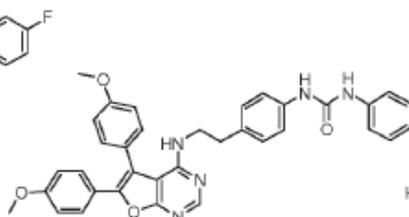
Compuesto 20



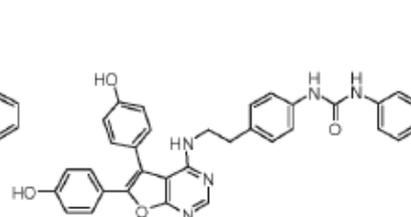
Compuesto 21



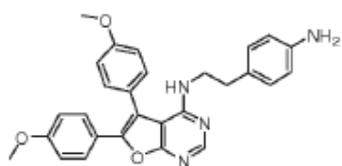
Compuesto 22



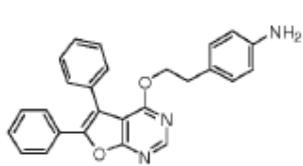
Compuesto 23



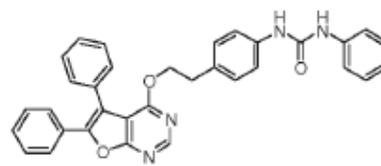
Compuesto 24



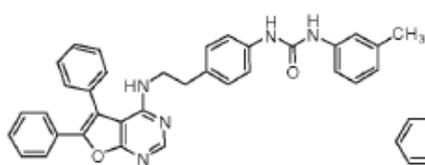
Compuesto 25



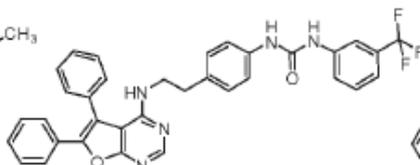
Compuesto 26



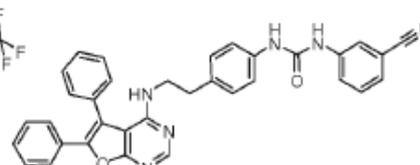
Compuesto 27



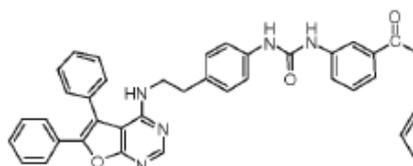
Compuesto 28



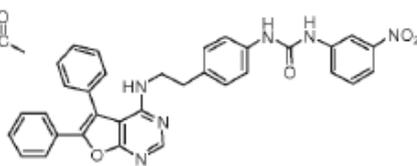
Compuesto 29



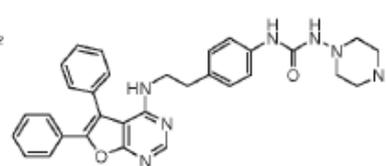
Compuesto 30



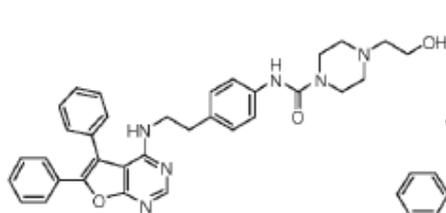
Compuesto 31



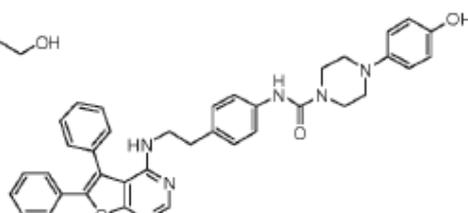
Compuesto 32



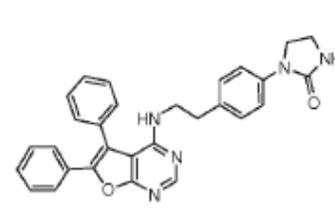
Compuesto 33



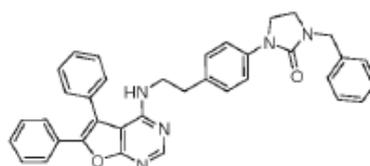
Compuesto 34



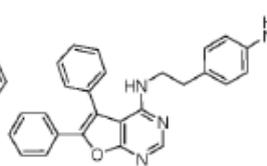
Compuesto 35



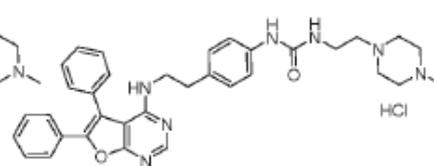
Compuesto 36



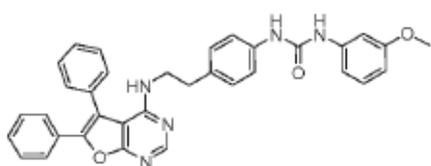
Compuesto 37



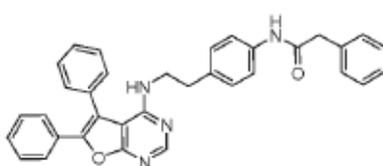
Compuesto 38



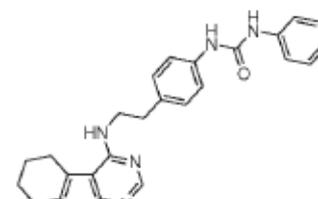
Compuesto 39



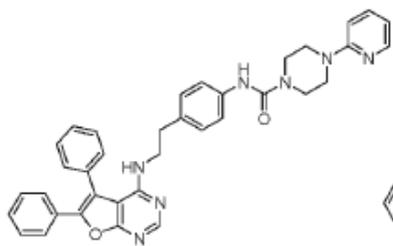
Compuesto 40



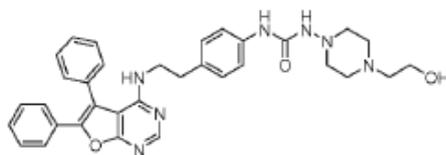
Compuesto 41



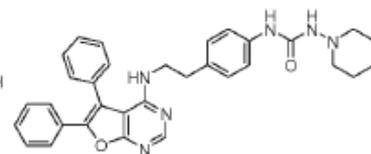
Compuesto 42



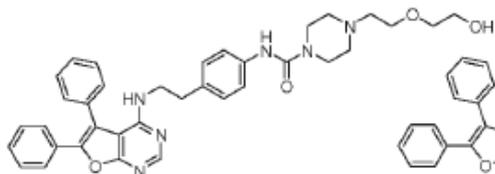
Compuesto 43



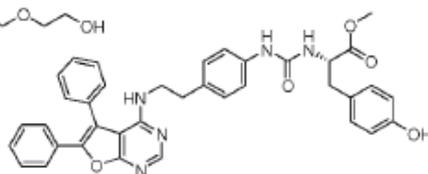
Compuesto 44



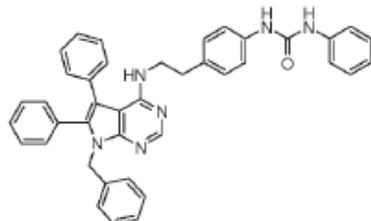
Compuesto 45



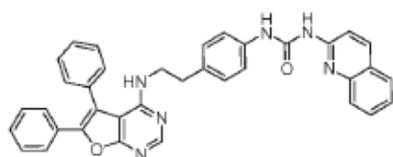
Compuesto 46



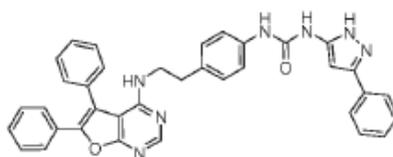
Compuesto 47



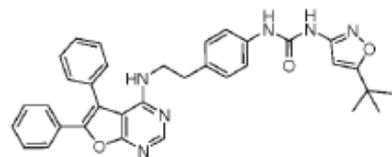
Compuesto 48



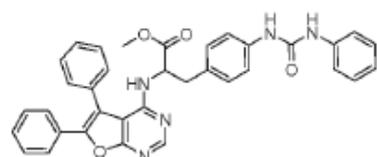
Compuesto 49



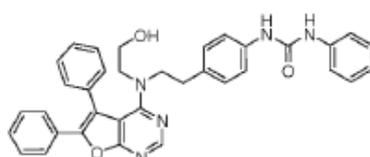
Compuesto 50



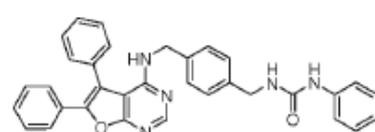
Compuesto 51



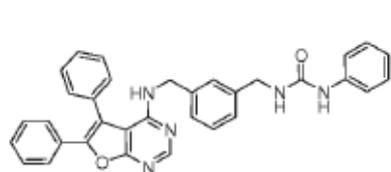
Compuesto 52



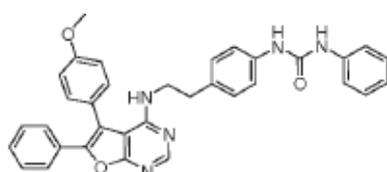
Compuesto 53



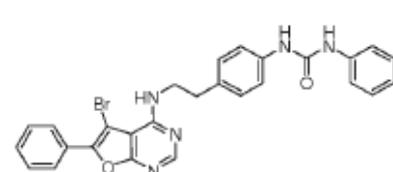
Compuesto 54



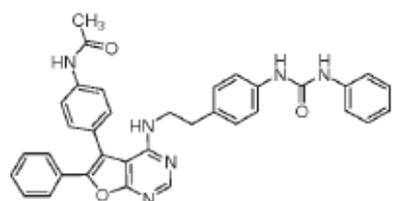
Compuesto 55



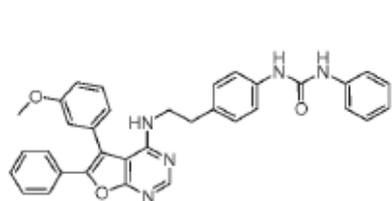
Compuesto 56



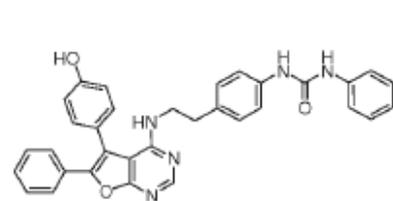
Compuesto 57



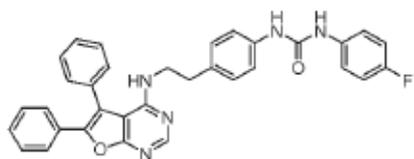
Compuesto 58



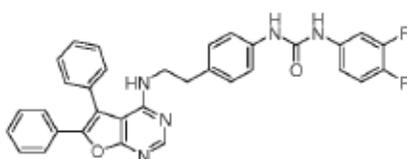
Compuesto 59



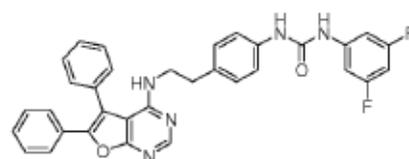
Compuesto 60



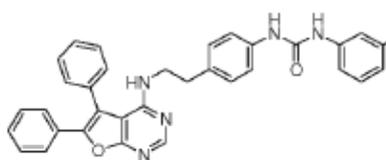
Compuesto 61



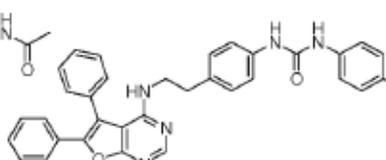
Compuesto 62



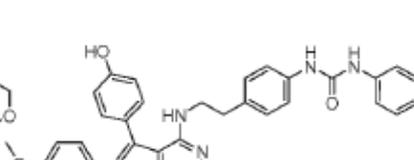
Compuesto 63



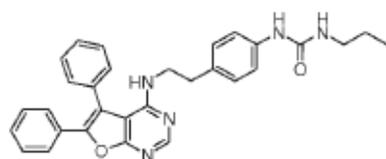
Compuesto 64



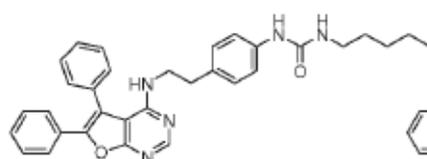
Compuesto 65



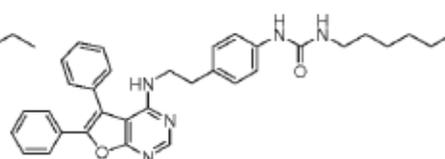
Compuesto 66



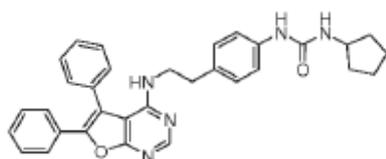
Compuesto 67



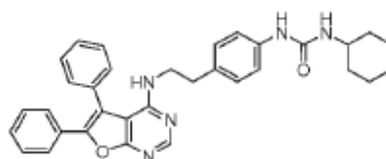
Compuesto 68



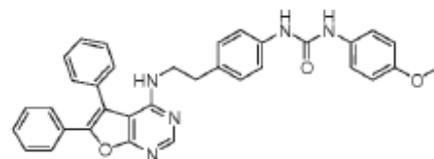
Compuesto 69



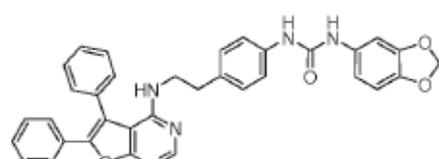
Compuesto 70



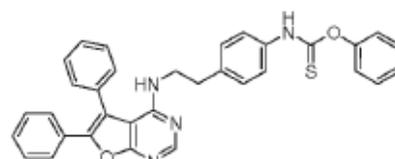
Compuesto 71



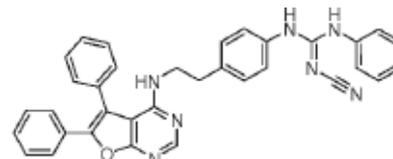
Compuesto 72



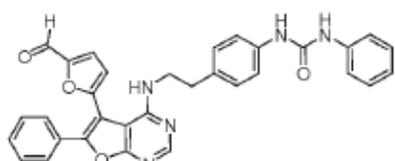
Compuesto 73



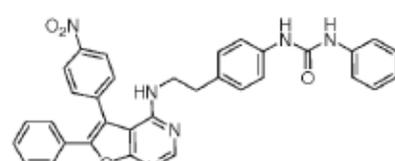
Compuesto 74



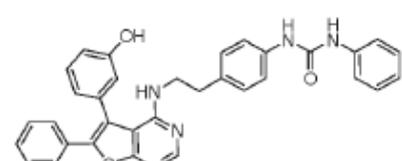
Compuesto 75



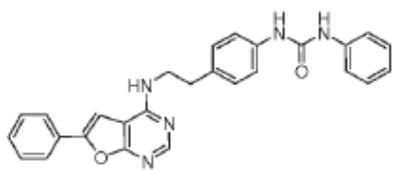
Compuesto 76



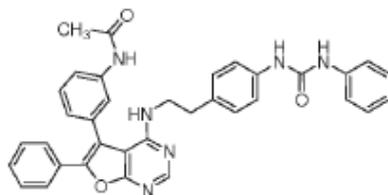
Compuesto 77



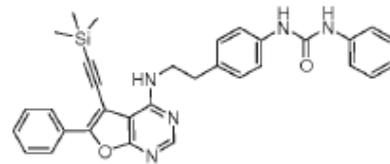
Compuesto 78



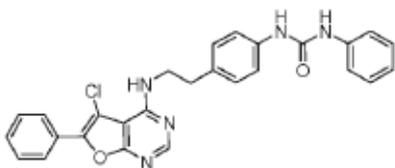
Compuesto 79



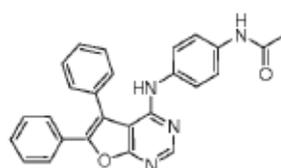
Compuesto 80



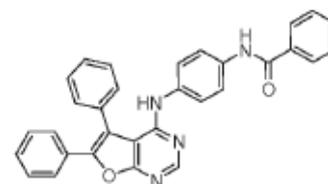
Compuesto 81



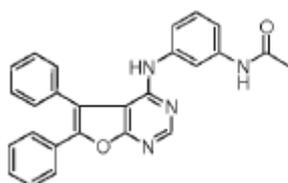
Compuesto 82



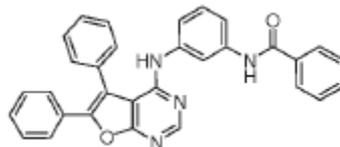
Compuesto 83



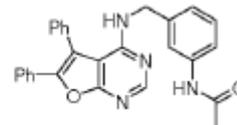
Compuesto 84



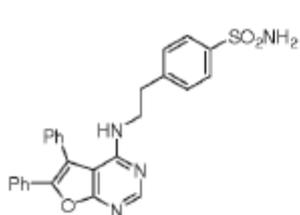
Compuesto 85



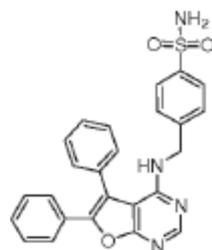
Compuesto 86



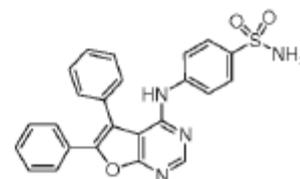
Compuesto 87



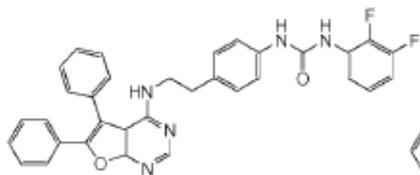
Compuesto 88



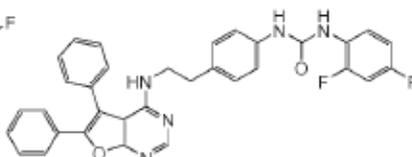
Compuesto 89



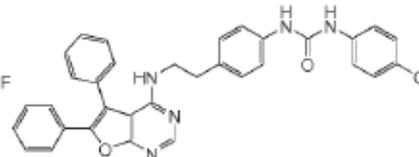
Compuesto 90



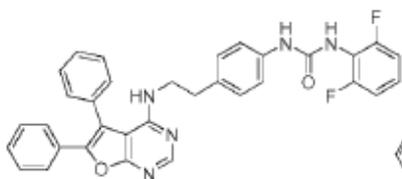
Compuesto 91



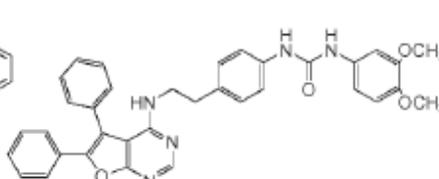
Compuesto 92



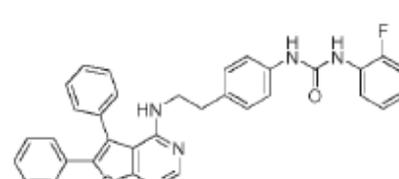
Compuesto 93



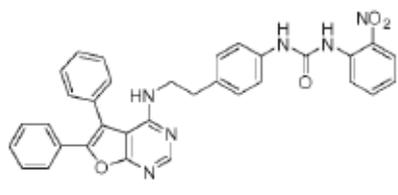
Compuesto 94



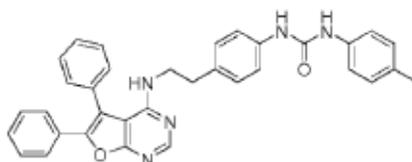
Compuesto 95



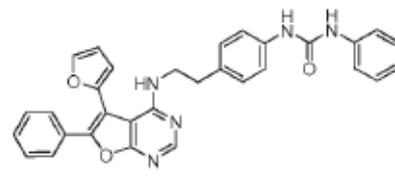
Compuesto 96



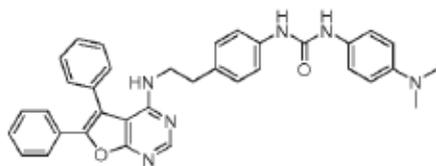
Compuesto 97



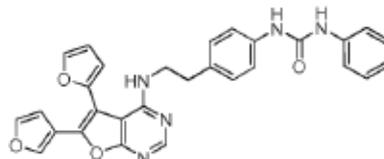
Compuesto 98



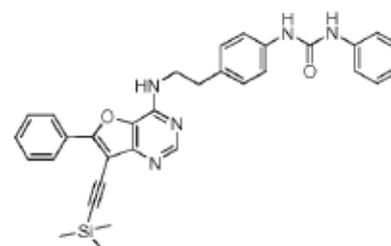
Compuesto 99



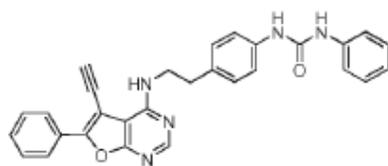
Compuesto 100



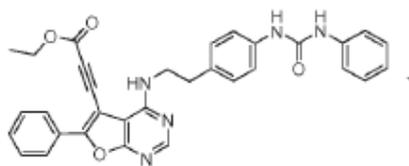
Compuesto 101



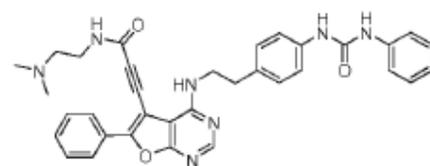
Compuesto 102



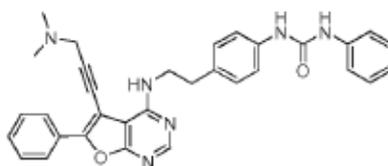
Compuesto 103



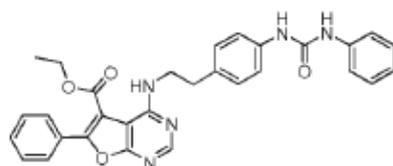
Compuesto 104



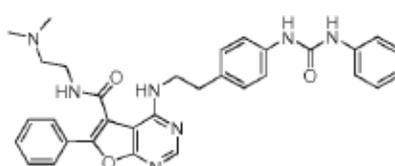
Compuesto 105



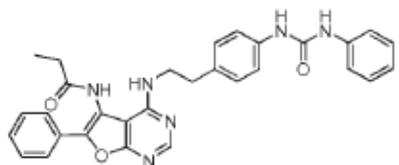
Compuesto 106



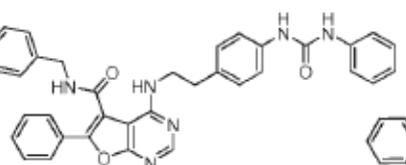
Compuesto 107



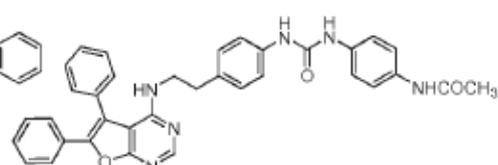
Compuesto 108



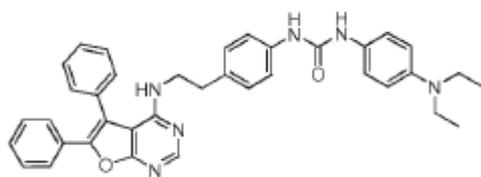
Compuesto 109



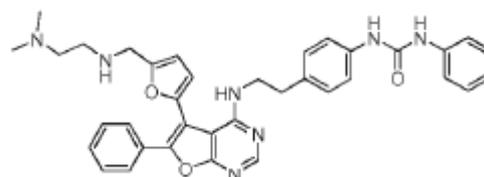
Compuesto 110



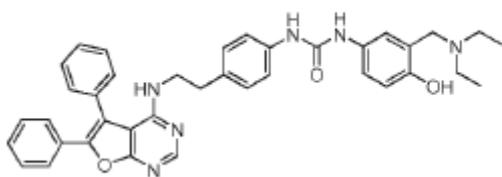
Compuesto 111



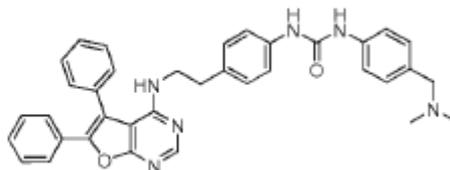
Compuesto 112



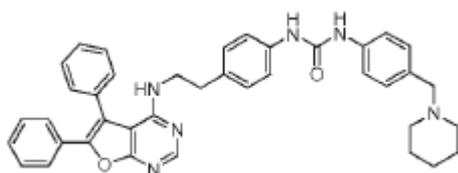
Compuesto 113



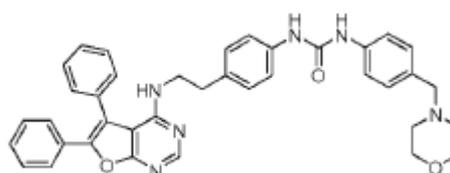
Compuesto 114



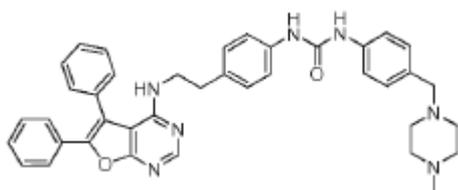
Compuesto 115



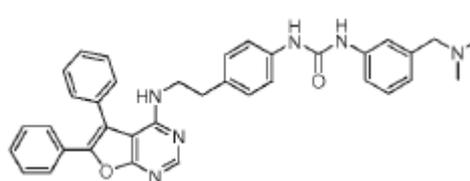
Compuesto 116



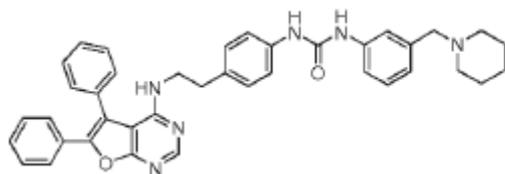
Compuesto 117



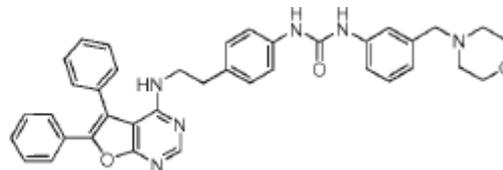
Compuesto 118



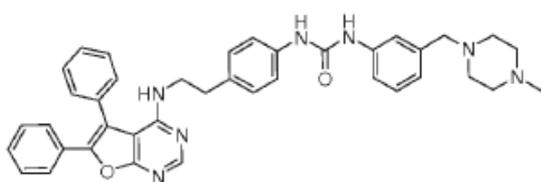
Compuesto 119



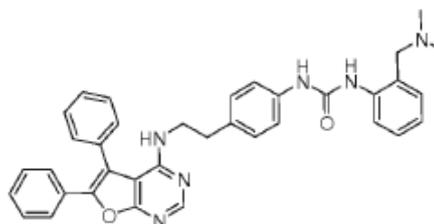
Compuesto 120



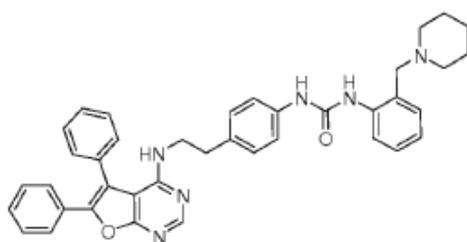
Compuesto 121



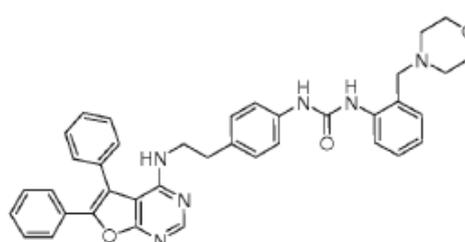
Compuesto 122



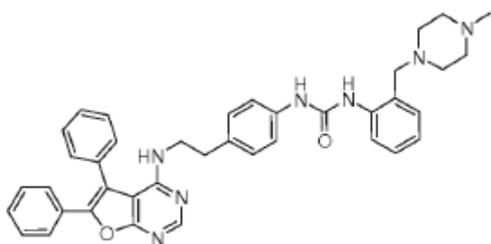
Compuesto 123



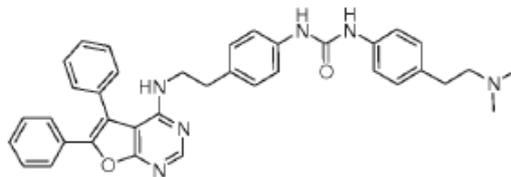
Compuesto 124



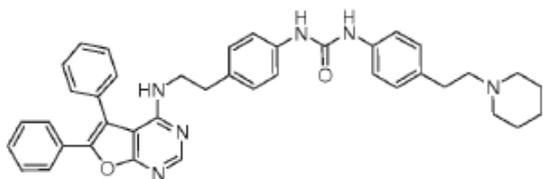
Compuesto 125



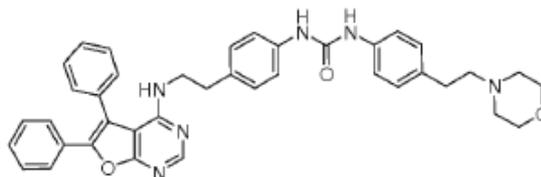
Compuesto 126



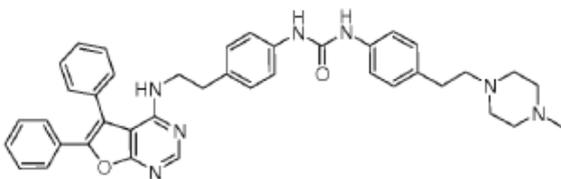
Compuesto 127



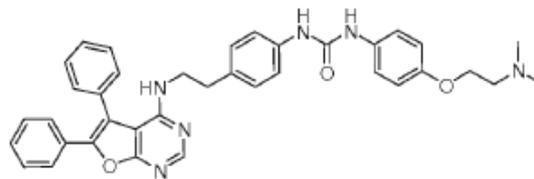
Compuesto 128



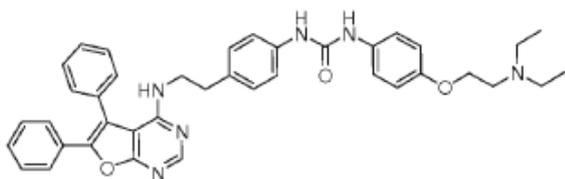
Compuesto 129



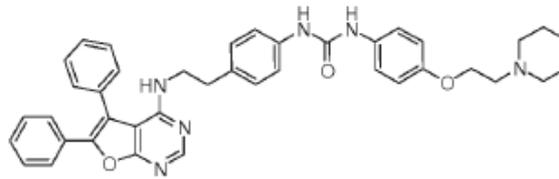
Compuesto 130



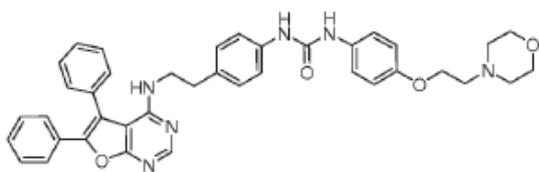
Compuesto 131



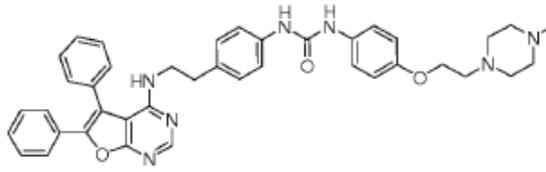
Compuesto 132



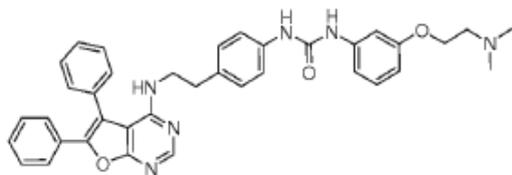
Compuesto 133



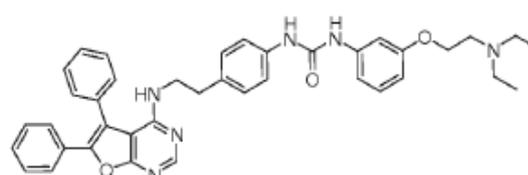
Compuesto 134



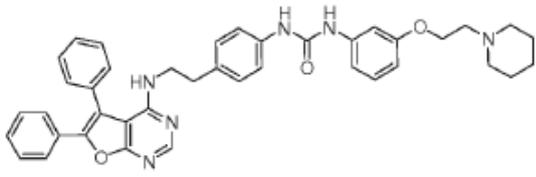
Compuesto 135



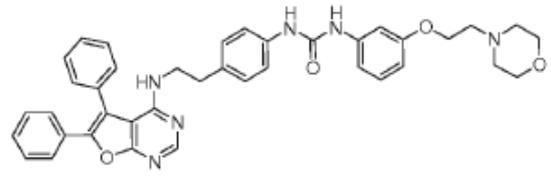
Compuesto 136



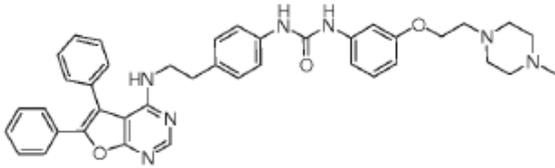
Compuesto 137



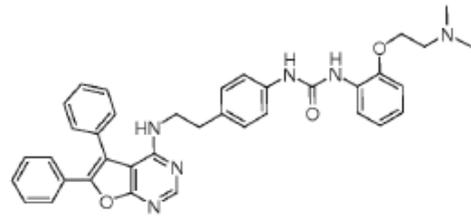
Compuesto 138



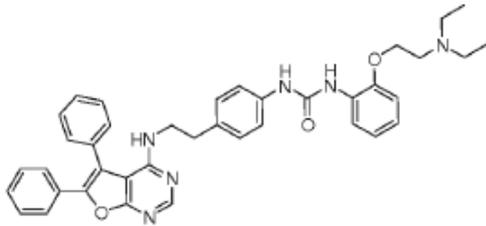
Compuesto 139



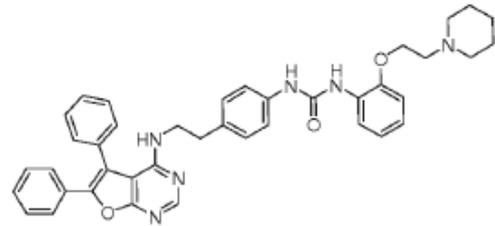
Compuesto 140



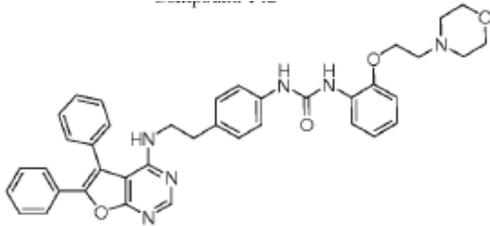
Compuesto 141



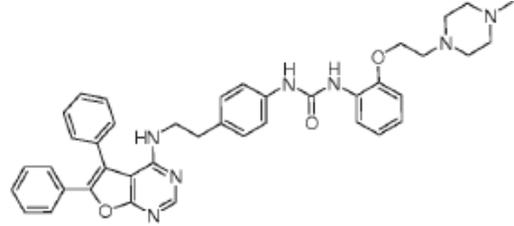
Compuesto 142



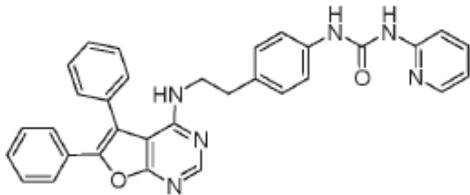
Compuesto 143



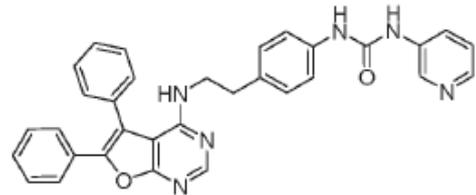
Compuesto 144



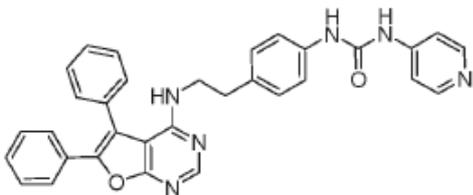
Compuesto 145



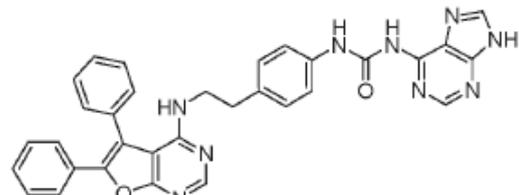
Compuesto 146



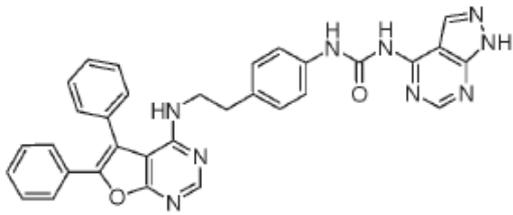
Compuesto 147



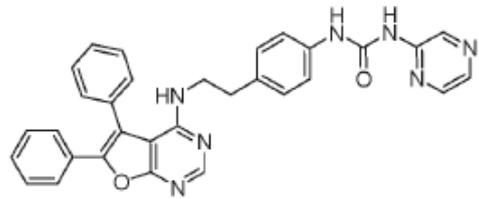
Compuesto 148



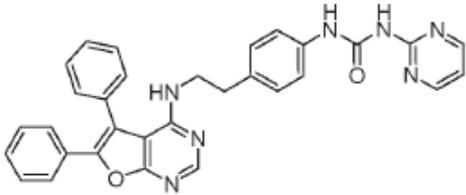
Compuesto 149



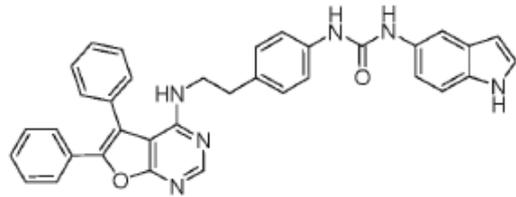
Compuesto 150



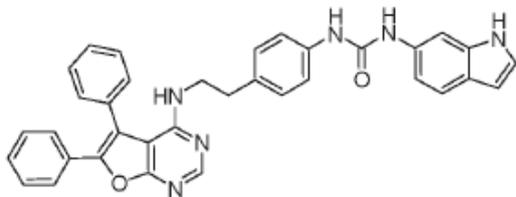
Compuesto 151



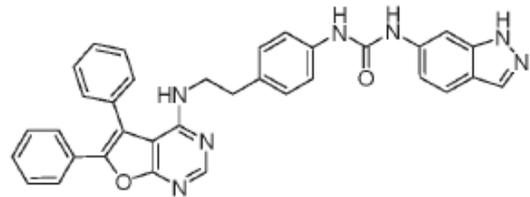
Compuesto 152



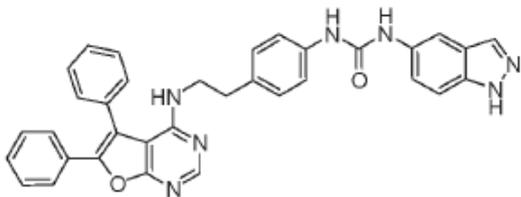
Compuesto 153



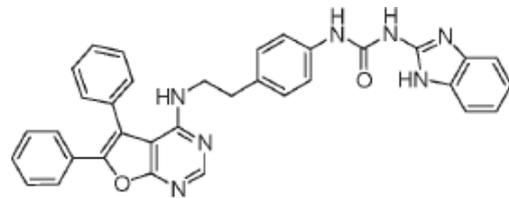
Compuesto 154



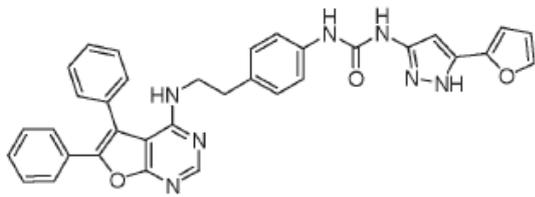
Compuesto 155



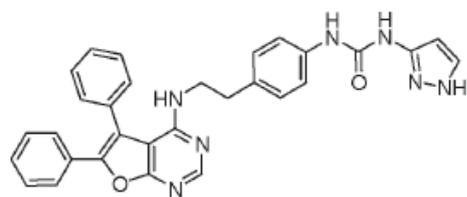
Compuesto 156



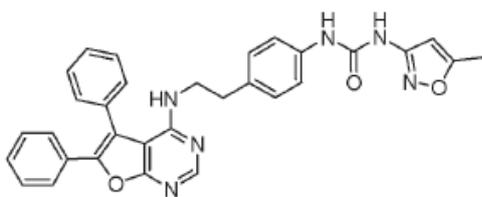
Compuesto 157



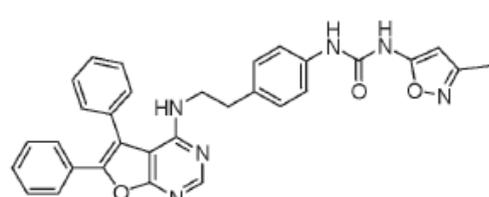
Compuesto 158



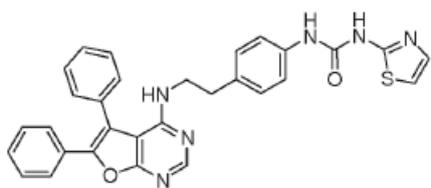
Compuesto 159



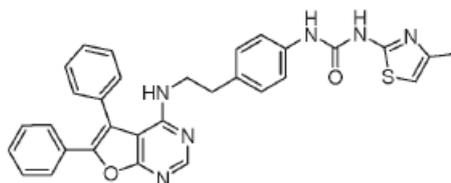
Compuesto 160



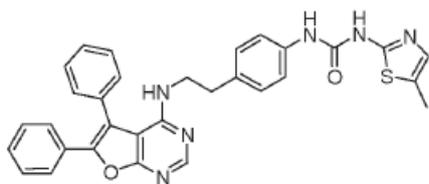
Compuesto 161



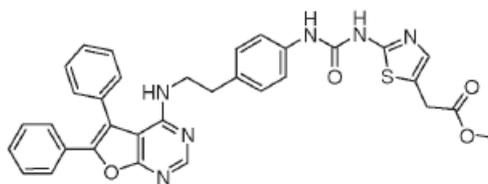
Compuesto 162



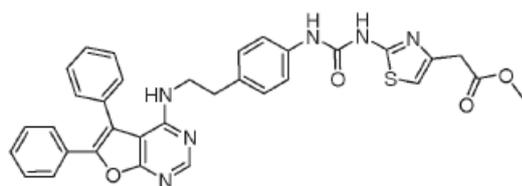
Compuesto 163



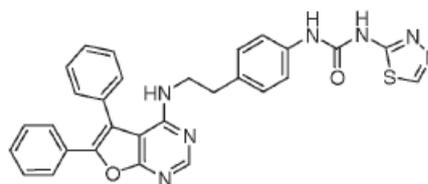
Compuesto 164



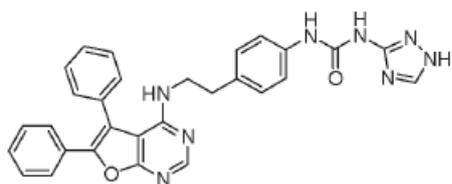
Compuesto 165



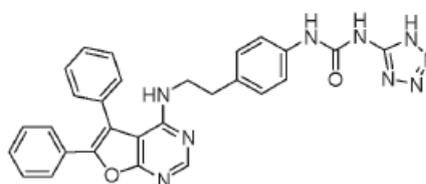
Compuesto 166



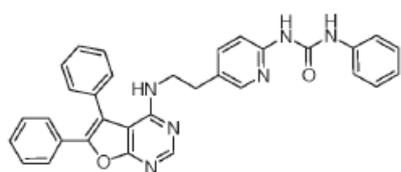
Compuesto 167



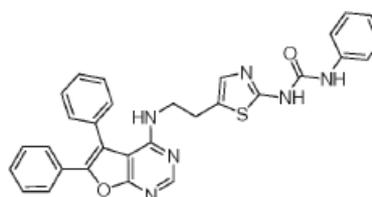
Compuesto 168



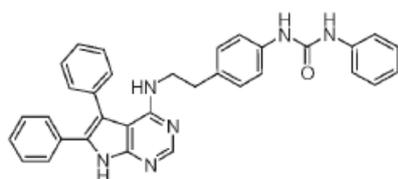
Compuesto 169



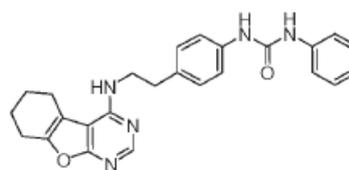
Compuesto 170



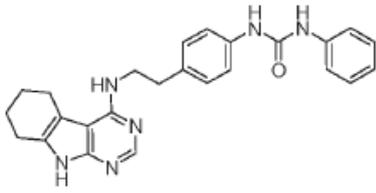
Compuesto 171



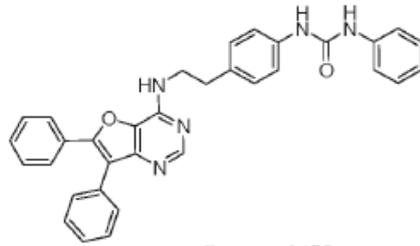
Compuesto 172



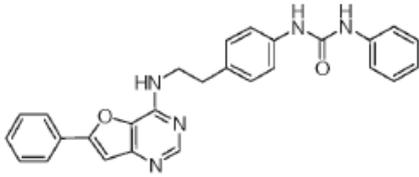
Compuesto 173



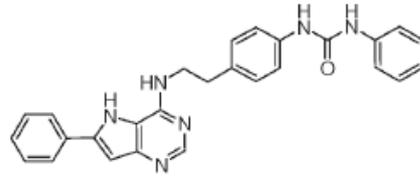
Compuesto 174



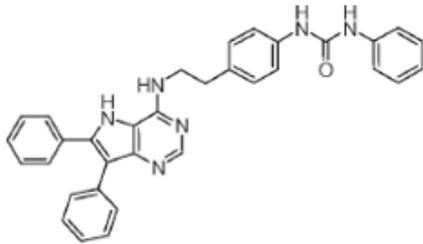
Compuesto 175



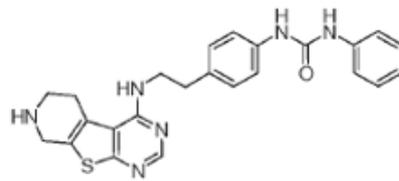
Compuesto 176



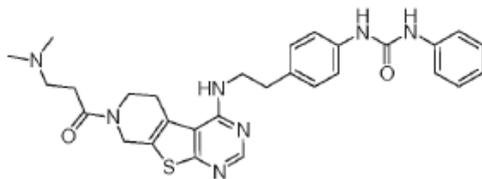
Compuesto 177



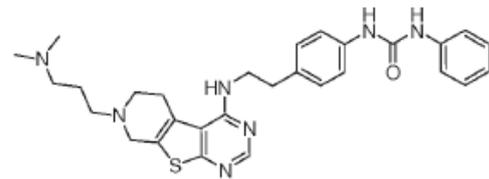
Compuesto 178



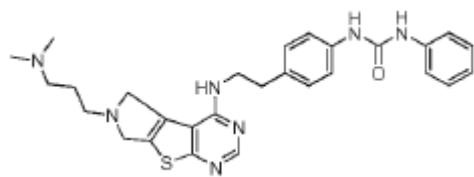
Compuesto 179



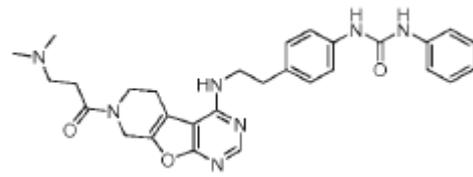
Compuesto 180



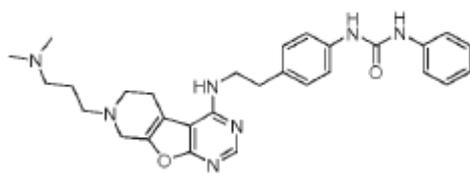
Compuesto 181



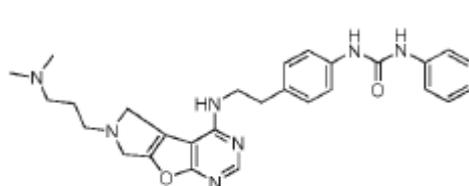
Compuesto 182



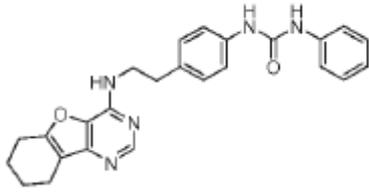
Compuesto 183



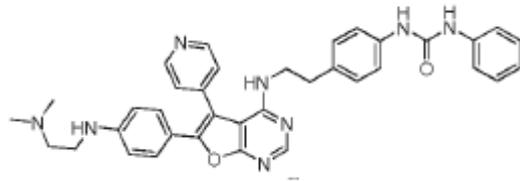
Compuesto 184



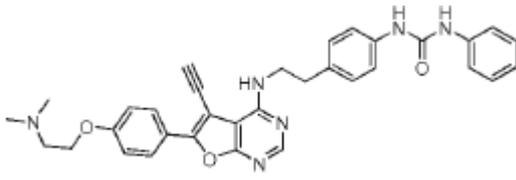
Compuesto 185



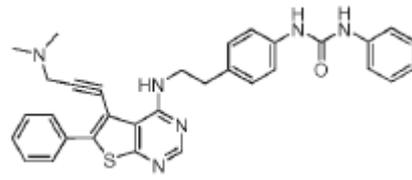
Compuesto 186



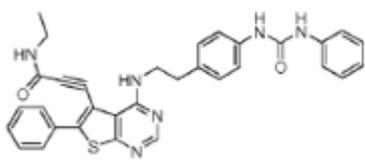
Compuesto 187



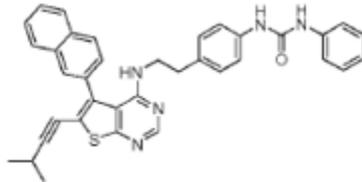
Compuesto 188



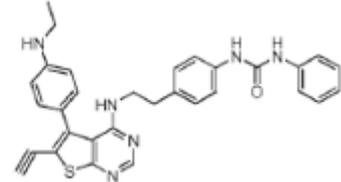
Compuesto 189



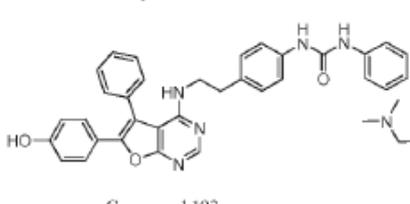
Compuesto 190



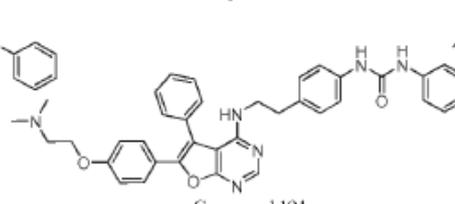
Compuesto 191



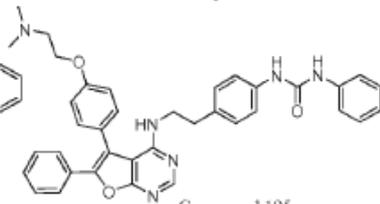
Compuesto 192



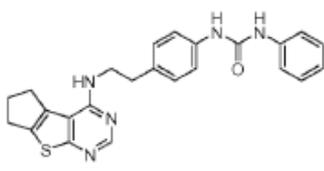
Compuesto 193



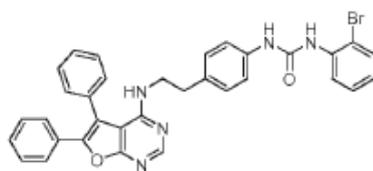
Compuesto 194



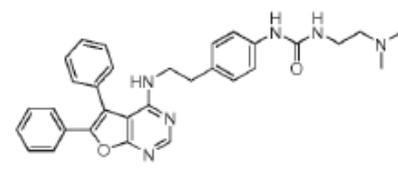
Compuesto 195



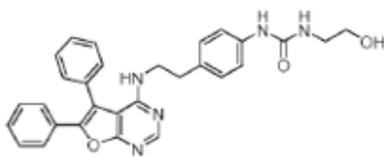
Compuesto 196



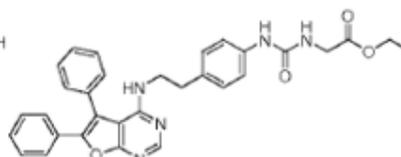
Compuesto 197



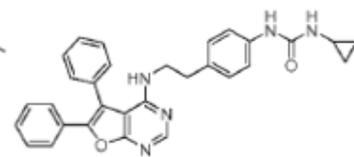
Compuesto 198



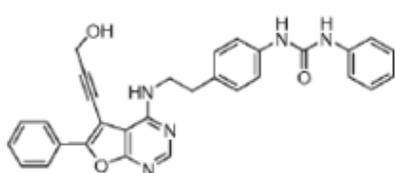
Compuesto 199



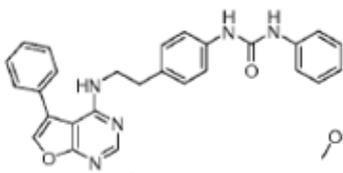
Compuesto 200



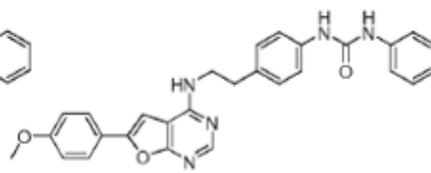
Compuesto 201



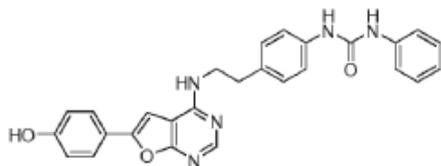
Compuesto 202



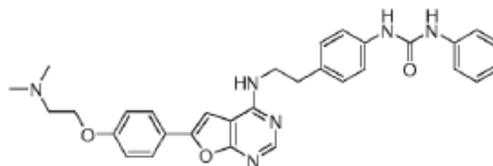
Compuesto 203



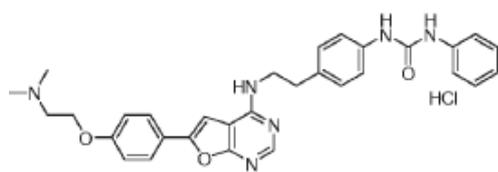
Compuesto 204



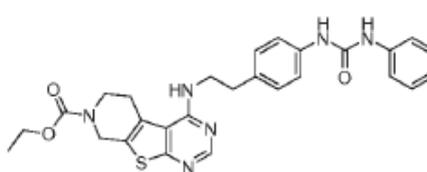
Compuesto 205



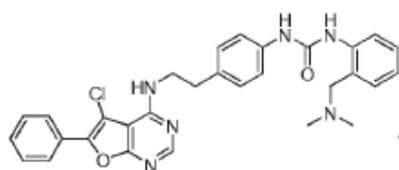
Compuesto 206



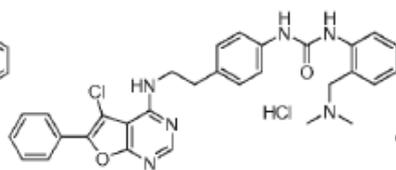
Compuesto 207



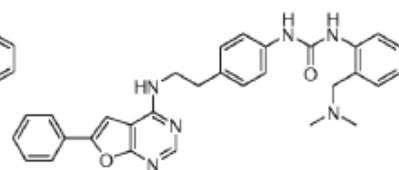
Compuesto 208



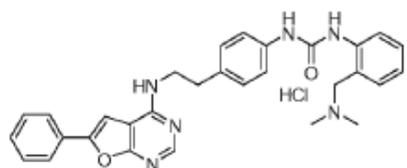
Compuesto 209



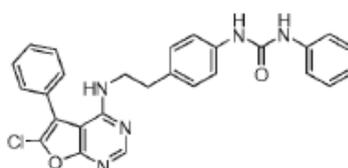
Compuesto 210



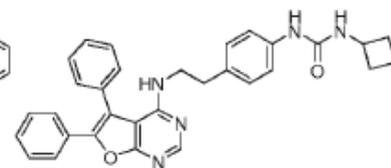
Compuesto 211



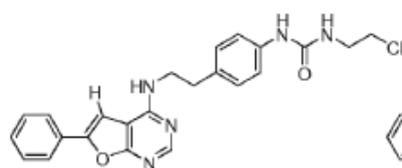
Compuesto 212



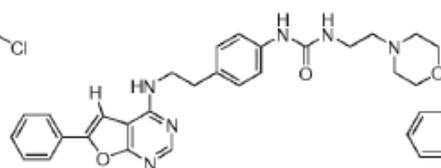
Compuesto 213



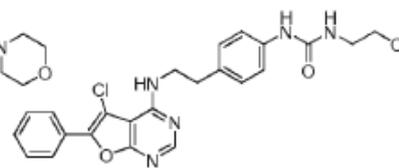
Compuesto 214



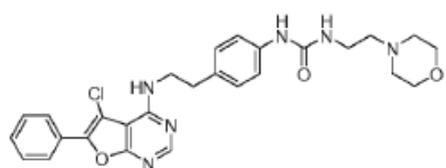
Compuesto 215



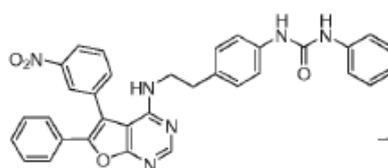
Compuesto 216



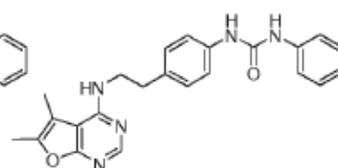
Compuesto 217



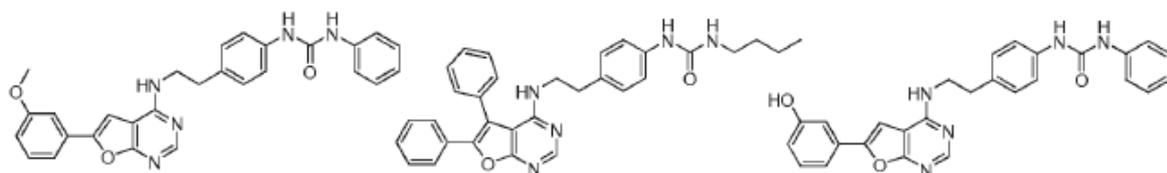
Compuesto 218



Compuesto 219



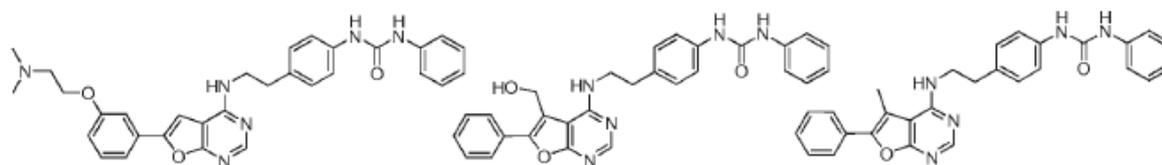
Compuesto 220



Compuesto 221

Compuesto 222

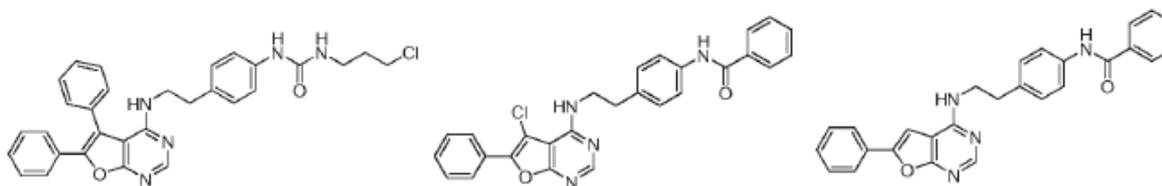
Compuesto 223



Compuesto 224

Compuesto 225

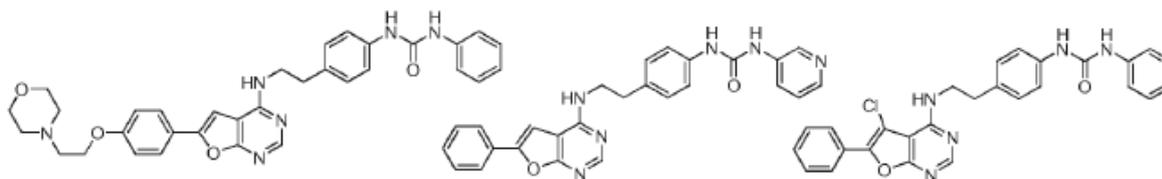
Compuesto 226



Compuesto 227

Compuesto 228

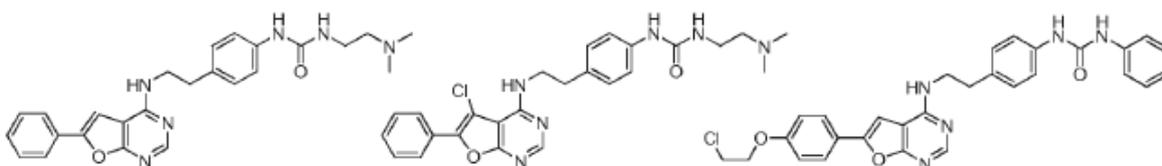
Compuesto 229



Compuesto 230

Compuesto 231

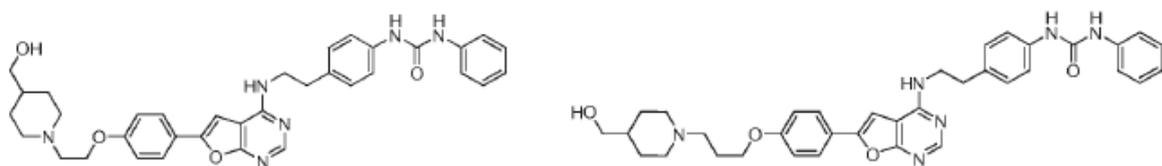
Compuesto 232



Compuesto 233

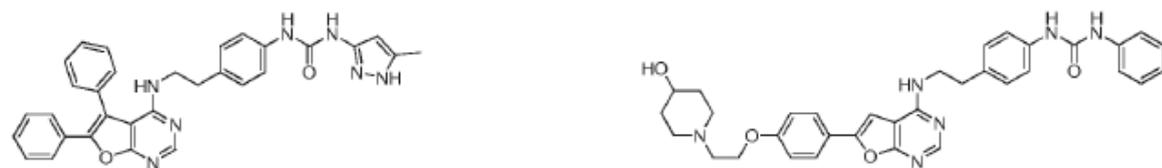
Compuesto 234

Compuesto 235



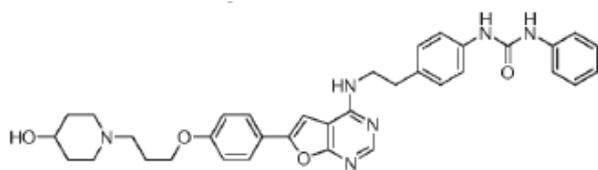
Compuesto 236

Compuesto 237

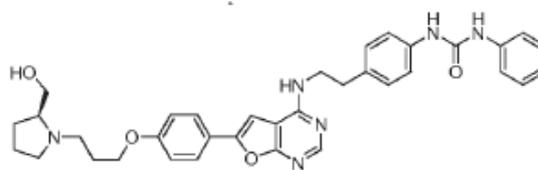


Compuesto 238

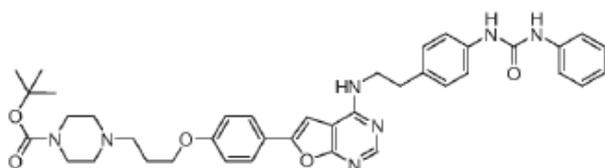
Compuesto 239



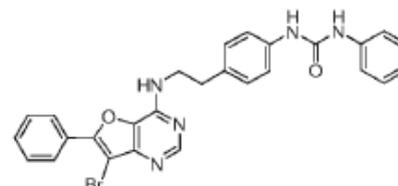
Compuesto 240



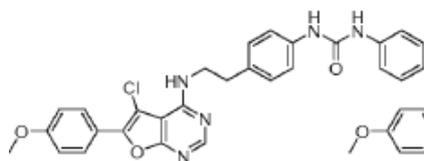
Compuesto 241



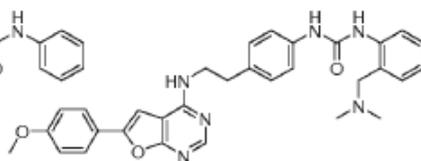
Compuesto 242



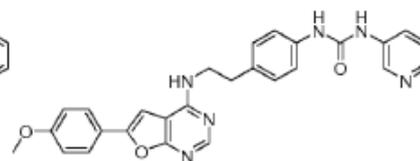
Compuesto 243



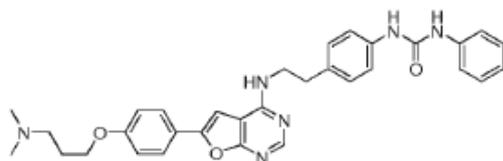
Compuesto 244



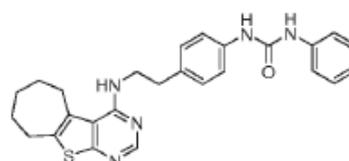
Compuesto 245



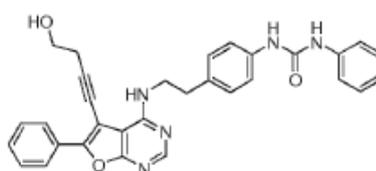
Compuesto 246



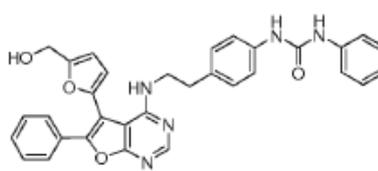
Compuesto 247



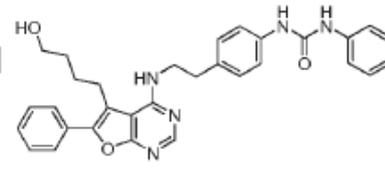
Compuesto 248



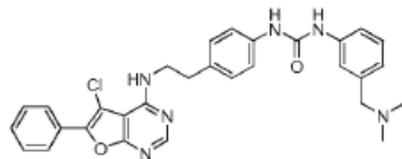
Compuesto 249



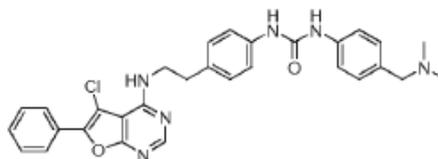
Compuesto 250



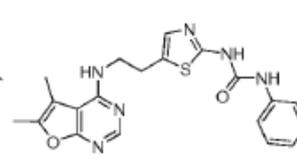
Compuesto 251



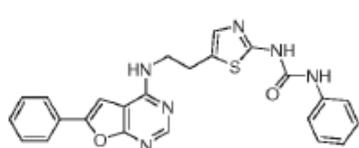
Compuesto 252



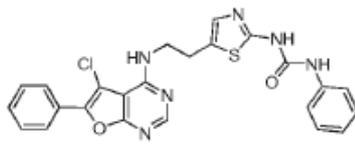
Compuesto 253



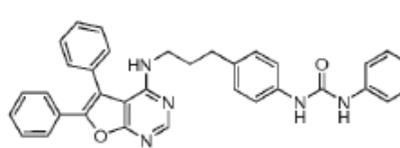
Compuesto 254



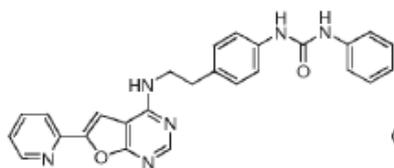
Compuesto 255



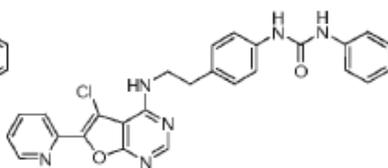
Compuesto 256



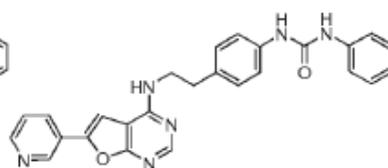
Compuesto 257



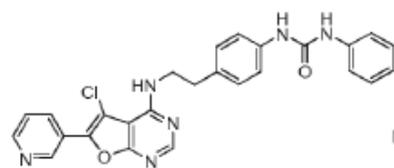
Compuesto 258



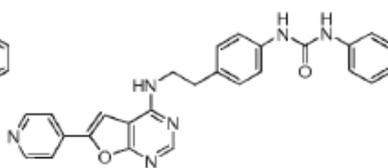
Compuesto 259



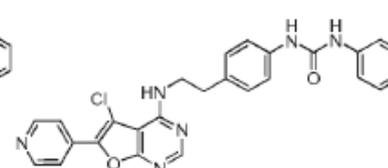
Compuesto 260



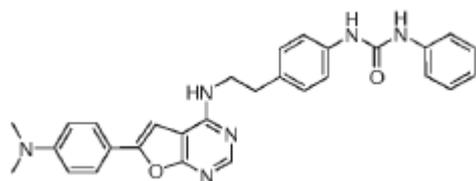
Compuesto 261



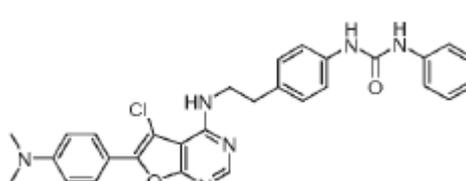
Compuesto 262



Compuesto 263



Compuesto 264



Compuesto 265

5

10

15

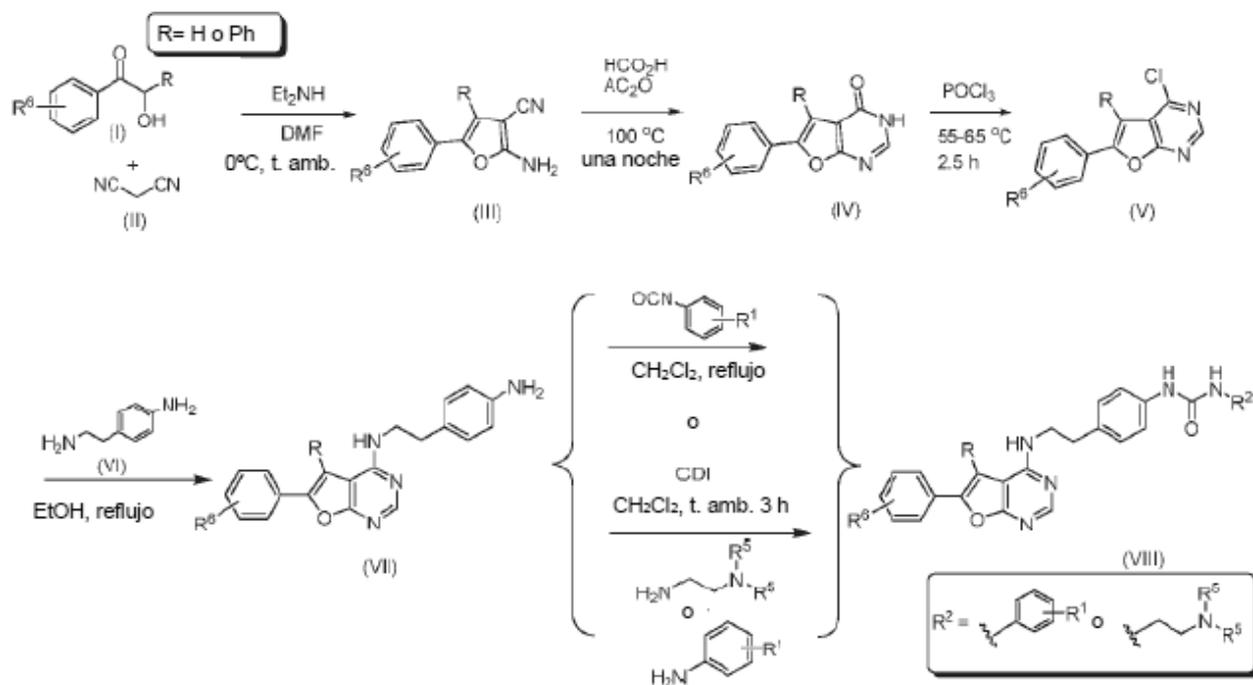
20

25

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

La ruta mostrada en el Esquema 1 da un ejemplo de la síntesis de los compuestos de furanopirimidina (VIII) de la presente invención. A una mezcla de benzoina apropiadamente sustituida (I) y malanonitrilo (II) en DMF mantenida a 0 °C, se añade dietilamina gota a gota durante un período de 30 min. Se deja la mezcla de reacción en agitación durante 16 h. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción. Se recoge el precipitado formado de este modo y se recristaliza en etanol para dar el furano sustituido (III). A una mezcla de furano (III) y ácido fórmico mantenida a 0 °C, se añade anhídrido acético gota a gota durante un periodo de 30 min. Después se mantiene la reacción a 100 °C durante 16 h. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y se forma un precipitado para obtener una furanopirimidinona (IV). Una mezcla de (IV) y POCl₃ se calienta a 55-65 °C durante 3 h. Se añade entonces agua seguida por bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Por concentración de la capa orgánica, seguida por la purificación del residuo por cromatografía en columna, se obtiene una furanopirimidina sustituida con cloro (V). Por reacción de (V) con la amina (VI) por calentamiento en *n*-butanol durante 16 h se obtiene la furanopirimidina sustituida con amino (VII). El compuesto (VIII) se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto (VII) con isocianatos apropiados en diclorometano a reflujo o haciendo reaccionar el compuesto (VII) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en diclorometano, seguido por reacción con las aminas o anilinas deseadas.

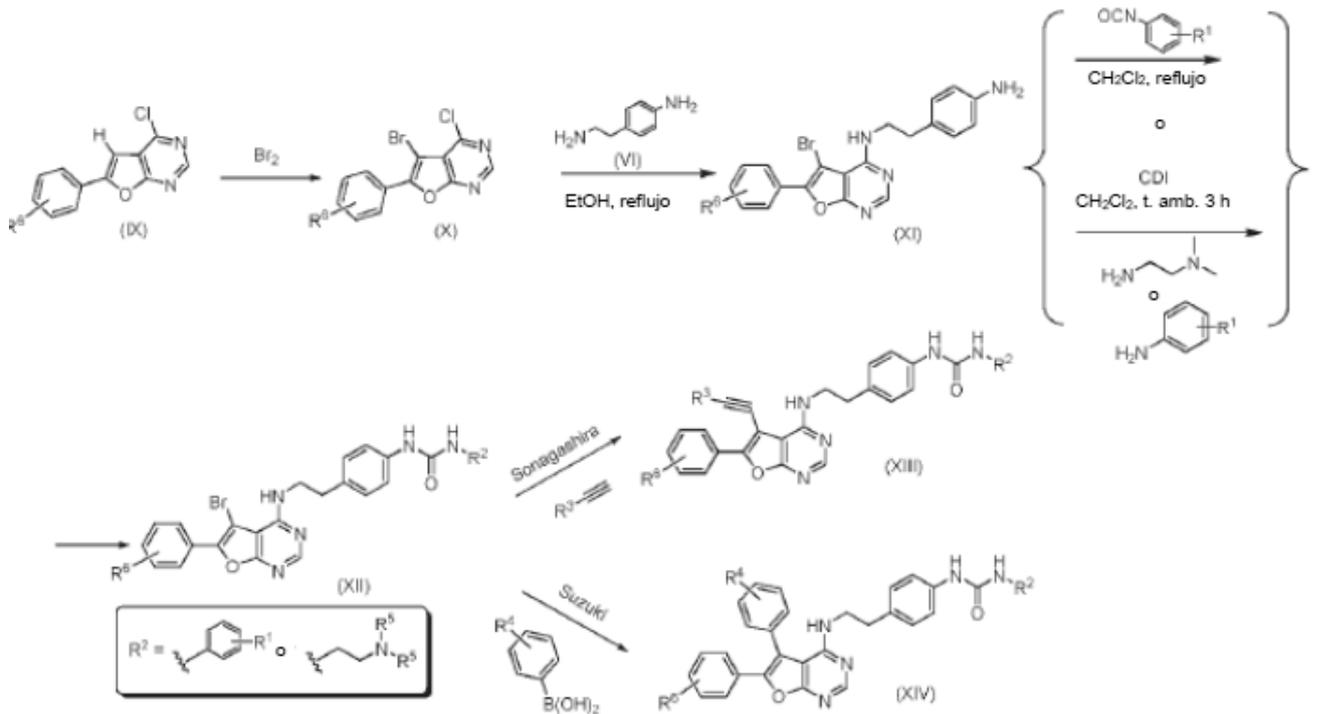
Esquema 1



Los compuestos de furanopirimidina de esta invención se pueden sintetizar también por métodos alternativos. Los esquemas 2 y 3 que siguen son ejemplos de dichas rutas sintéticas alternativas.

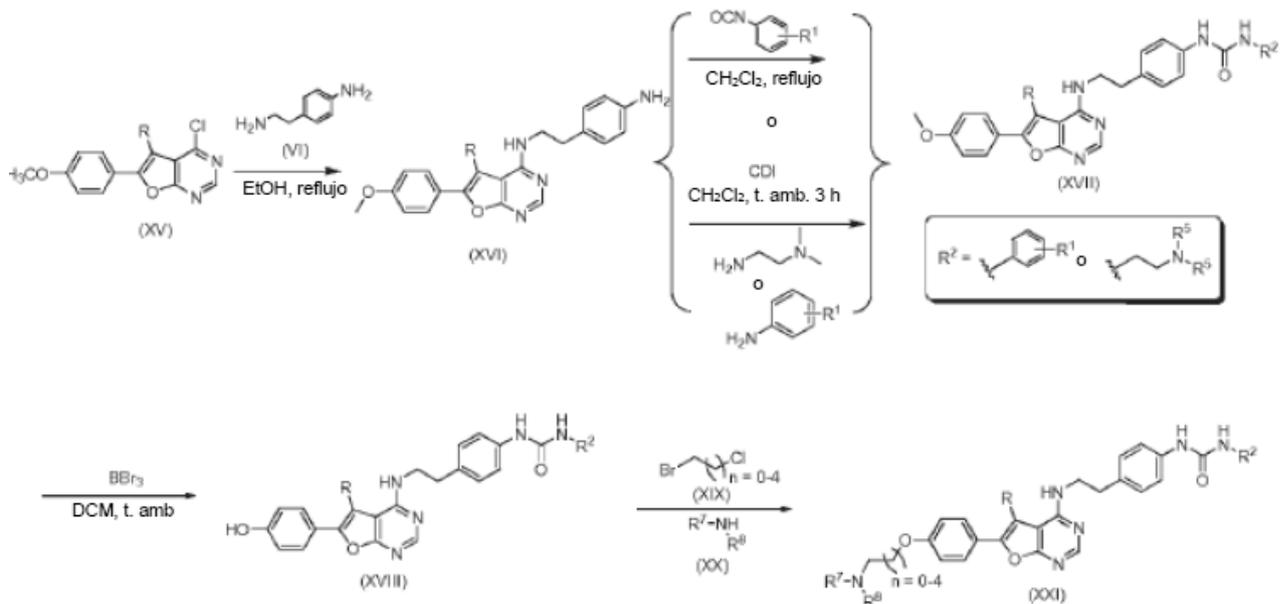
- 5 Como se muestra en el Esquema 2 que sigue, con la bromación de una furanopirimidina sustituida con cloro (IX) utilizando N-bromosuccinimida (NBS) en DMF se obtiene la furanopirimidina sustituida con bromo y cloro (X). Con el uso alternativo de N-clorosuccinimida (NCS) se puede obtener el correspondiente derivado clorado de (X). La reacción de (X) con la amina (VI) mediante reflujo en etanol da la furanopirimidina, sustituida con bromo y amino (XI). El compuesto (XII) se sintetiza entonces haciendo reaccionar (XI) con los isocianatos apropiados en diclorometano a reflujo o haciendo reaccionar (XI) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en diclorometano, seguido por
- 10 reacción con las aminas o anilinas deseadas. El compuesto de furanopirimidina (XIII) de esta invención se puede sintetizar en condiciones estándar de acoplamiento de Suzuki haciendo reaccionar el compuesto (XII) con el ácido borónico apropiado, en presencia de Pd(OAc)₂, PPh₃, y carbonato de sodio en una mezcla de agua y dioxano en condiciones de reflujo durante 2-3 h. El compuesto de furanopirimidina (XIV) de esta invención se puede sintetizar en condiciones estándar de acoplamiento de Sonagashira haciendo reaccionar el compuesto
- 15 (XII) con el compuesto de alquinilo apropiado, en presencia de Pd(PPh₃)₂Cl₂, PPh₃ y diisopropil-etil-amina (DIPEA) en DMF a 60 °C durante 16 h.

Esquema 2



5 Como se muestra en el Esquema 3 que sigue, se hace reaccionar el compuesto (XV) con la amina (VI) a reflujo en etanol para dar la furanopirimidina (XVI). El compuesto (XVII) se sintetiza entonces haciendo reaccionar (XVI) con un isocianato de elección en diclorometano a reflujo o haciendo reaccionar (XVI) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en diclorometano, seguido por una reacción con una amina o anilina deseada. Por el tratamiento del compuesto (XVII) con BBr₃ en diclorometano se obtiene el compuesto desmetilado (XVIII). Este compuesto se alquila con el compuesto bromo-cloro-alcano (XIX) y después se hace reaccionar con la amina (XX) de elección para obtener el producto deseado (XXI).

Esquema 3



10

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

Se describen también (1) una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y (2) un método para tratar un trastorno mediado por aurora cinasa, tal como el cáncer, administrando a un sujeto que necesite este tratamiento una cantidad eficaz de dicho compuesto de pirimidina bicíclico condensado.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" se refiere a administrar un compuesto de pirimidina bicíclico condensado a un sujeto que tiene un trastorno mediado por aurora cinasa tal como un cáncer, o que tiene un síntoma del trastorno o una predisposición al mismo, con el fin de curar, restablecer, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, afectar, o reducir el riesgo del trastorno, los síntomas o la predisposición hacia el trastorno. Por ejemplo, ciertos compuestos de esta invención se pueden usar para reducir el riesgo de
10 metástasis. El término "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del agente activo que es necesaria para conferir el efecto terapéutico buscado en el sujeto. Las cantidades eficaces pueden variar, como saben los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, del uso de excipientes, y de la posibilidad de co-utilización con otros agentes.

El cáncer que puede ser tratado por los métodos de la invención incluye tanto los tumores sólidos como los hematológicos de diversos órganos. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen el cáncer pancreático; cáncer de vejiga incluyendo cáncer de urotelio; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama metastásico; cáncer del tracto genital masculino tal como cáncer de la vesícula seminal, cáncer de testículos, tumores de células germinales, y cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluyendo, p. ej., carcinoma de células renales metastásico;
15 cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluyendo, p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovarios, incluyendo, p. ej., cáncer peritoneal progresivo epitelial o primario; cáncer de cuello uterino; cáncer de útero; enfermedad trofoblástica gestacional tal como coriocarcinoma; cáncer gástrico; cáncer de conductos biliares; cáncer de la vesícula biliar; cáncer del intestino delgado; cáncer de esófago; cáncer orofaríngeo; cáncer hipofaríngeo; cáncer de ojos,
20 incluyendo, retinoblastoma; cáncer de los nervios, incluyendo, Schwannoma, meningioma; neuroblastoma y neuroma; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, p. ej., carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello; melanoma; plasmacitoma; neoplasma de glándulas endocrinas, incluyendo, adenoma de la pituitaria, cáncer de tiroides, y tumor suprarrenal; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluyendo, p. ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme, y astrocitoma tal como astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer de huesos; y sarcomas de tejido blando o de huesos tal como el sarcoma de Kaposi. Los ejemplos de tumores malignos hematológicos incluyen leucemia mieloide aguda (AML) o cloroma; leucemia mielógena crónica (CML), incluyendo CML acelerada y CML en fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular, linfoma cutáneo de células T (tal como micosis fungoide), y linfoma de células del manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), incluyendo anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia refractaria con exceso de blastocitos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos. Otros tipos de cáncer, en los que la actividad de la aurora cinasa está regulada por incremento o está desregulada, se describen en los documentos WO 2006/003440 A1, WO
30 2004/058781, publicación de patente de Estados Unidos 2007/0149561, EP 1771450, y Cancer treatment reviews 34, 175-182 (2008).

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

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

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

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

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

Se pueden utilizar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar preliminarmente la eficacia de los compuestos de pirimidina bicíclicos condensados de esta invención para inhibir la actividad de la aurora cinasa. Los compuestos pueden ser examinados además en cuanto a su eficacia en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto a un animal (p. ej., un modelo de ratón) que tiene cáncer y se evalúan entonces sus efectos terapéuticos. En base a los resultados, se puede determinar también el intervalo apropiado de dosis y la vía de administración.

Ciertos compuestos de esta invención pueden inhibir también las actividades de otras proteínas cinasas. Por ejemplo, el compuesto 82 inhibe las actividades de PLK4, PDGFRB, y FLT3. Por lo tanto, esta invención también se ocupa de un método para inhibir las actividades de otras proteínas cinasas aparte de las aurora cinasas y de un método para tratar trastornos mediados por dichas proteínas cinasas mediante la administración a un sujeto que necesita este tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de pirimidina bicíclico condensado descrito en esta memoria. Las proteínas cinasas que pueden ser inhibidas por los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a AURORA, BCR-ABL, VEGFR, PDGFR, EGFR, PLT3, JAK2, C-ABL, PDK1, CDK, CHKI, LCK, FGFR, RET, C-KIT, C-MET, EPH, SRC, MEK1, RAF, AKT, PI3K, MTOR, PLK, RET, TIE2, AXL, IKK, PIM, y ROCK cinasas. Otras proteínas cinasas dianas están descritas, p. ej., en Manning et al., *Science* 2002, 298, 1912 y Noble et al., *Science* 2004, 303, 1800. Las enfermedades que se asocian con las proteínas cinasas y que pueden ser tratadas por los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a trastornos de cáncer, diabetes, inflamación, alergia/asma, enfermedades inmunitarias, enfermedades del sistema nervioso central, y angiogénesis.

Ejemplo 1: Síntesis de N-(4-aminobencil)-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-amina (Compuesto 1)

Se calentaron 4-cloro-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidina (0,10 g) y 4-(aminometil)anilina (0,05 g) en *n*-butanol (5 mL) a 80 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano:metanol (40:1), para dar N-(4-aminobencil)-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,09 g, 70 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 8H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,10 (d, 2H), 4,87 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,65 (brs, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 393,7 (M+H).

Ejemplos 2-5: Síntesis de los compuestos 2-5

Los compuestos 2-5 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Los datos de ^1H NMR y MS de estos compuestos se listan a continuación:

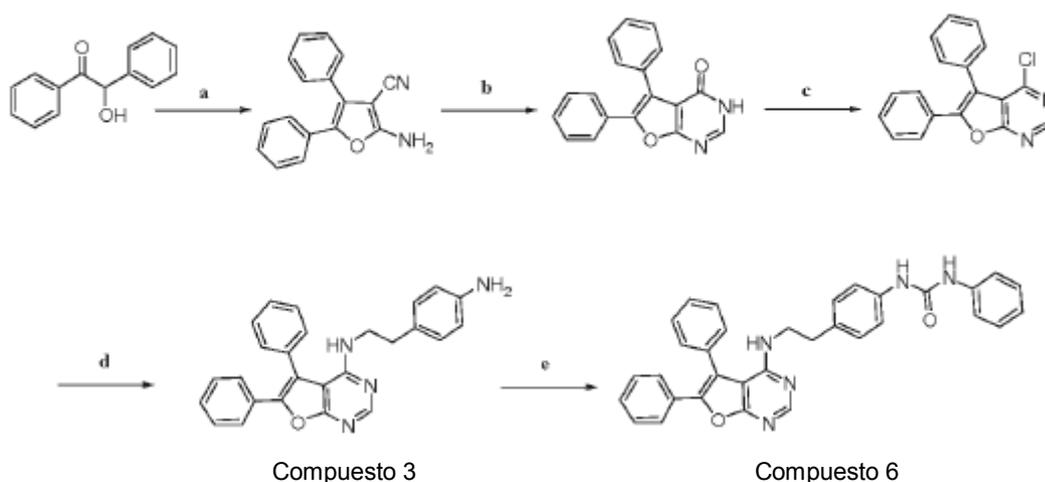
Compuesto 2: LC-MS (ESI) m/z 394,2 (M+H).

5 Compuesto 3: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,47-7,22 (m, 10 H), 6,79 (d, 2H), 6,59 (d, 2H), 4,68 (brt, 1H), 3,69-3,63 (m, 4H), 2,67 (t, 2H).

Compuesto 4: LC-MS (ESI) m/z 408,2 (M+H).

10 Compuesto 5: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,79 (bs, 1H), 7,23~7,60 (m, 15H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,67 (bt, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,72 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 511,2 (M+H).

Ejemplo 6: Síntesis de 1-(4-(2-(5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenil)-3-fenilurea (Compuesto 6)



15 2-Amino-4,5-difenilfuran-3-carbonitrilo (etapa a): Se añadió gota a gota dietilamina (13,8 g) durante un período de 30 min a una mezcla de benzoina (10 g) y malononitrilo (3,8 g) en DMF (30 mL) a 0 °C (la temperatura de reacción no debe exceder de 40 °C). Una vez que la mezcla resultante se hubo agitado a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió agua (100 mL). Se filtró el precipitado resultante, se lavó con suficiente cantidad de agua, después con hexano, y se secó. Se recristalizó el sólido en etanol para dar el producto sólido pardo amarillento de 2-amino-4,5-difenilfuran-3-carbonitrilo (6 g, 49 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,34 (m, 8H), 7,28-7,18 (m, 2H), 4,94 (br, 2H). LC-MS (ESI) m/z 261,1 (M+H).

20

5,6-Difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (etapa b): Se enfrió a 0 °C una mezcla de 2-amino-4,5-difenilfuran-3-carbonitrilo (2,0 g) y ácido fórmico (24 mL) y se añadió gota a gota anhídrido acético (24 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se calentó después la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua (40 mL). Se filtró el precipitado y se lavó cuidadosamente con agua y hexano para dar 5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (2,1 g, 95 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,22 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z 289,1 (M+H).

25

4-Cloro-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidina (etapa c): Se calentó una mezcla de 5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (3 g) y POCl_3 (30 mL) a 55-65 °C durante 3 h. Se añadió entonces agua seguida por bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo (95:5), para dar un sólido blanco de 4-cloro-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidina (2 g, 63 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 5H), 7,35-7,32 (m, 3H). LC-MS (ESI) m/z 307,0 (M+H).

30

N-(4-aminofenil)-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-amina (etapa d, Compuesto 3): Se calentaron 4-cloro-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidina (0,200 g) y 4-(2-aminoetil)anilina (0,107 g) en *n*-butanol (5 mL) a 80 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano:metanol (40:1), para dar N-(4-aminofenil)-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,195 g, 74 %).

35

- 1-(4-(2-(5,6-Difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenil)-3-fenilurea (etapa e, Compuesto 6): A una solución de N-(4-aminofenil)-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,195 g) en acetonitrilo (10 mL) se añadió isocianato de fenilo (0,063 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo (1:1), para dar 1-(4-(2-(5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenil)-3-fenilurea (0,240 g, 95 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,42 (s, 1 H), 7,58 (brs, 1 H), 7,43-7,39 (m, 5 H), 7,33-7,18 (m, 11 H), 7,03-6,98 (m, 1 H), 6,86-6,83 (m, 2 H), 4,67 (t, 1 H), 3,63 (q, 2 H), 2,66 (t, 2 H). LC-MS (ESI) *m/z* 526,2 (M+H).
- Ejemplos 7-41: Síntesis de los compuestos 7-41
- 10 Los compuestos 7-41 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6. Los datos de ¹H NMR y MS de estos compuestos se listan a continuación:
- Compuesto 7: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,38~7,47 (m, 5H), 7,28~7,32 (m, 2H), 7,18~7,25 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,79 (bs, 2H), 4,65 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,69 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 450,2 (M+H).
- 15 Compuesto 8: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,39~7,49 (m, 6H), 7,30~7,33 (m, 2H), 7,23~7,27 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,31 (bs, 1H), 4,67 (bq, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,65 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,69 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 464,2 (M+H).
- Compuesto 9: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,40~7,50 (m, 5H), 7,23~7,31 (m, 7H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,28 (bs, 1H), 4,66 (bt, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,74 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 478,2 (M+H).
- 20 Compuesto 10: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,37~7,48 (m, 6H), 7,23~7,32 (m, 9H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,37 (bs, 1H), 5,05 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (bt, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,67 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 540,2 (M+H).
- Compuesto 11: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,27~7,45 (m, 11H), 7,16~7,24 (m, 4H), 7,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94~7,01 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,68 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,67 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 526,2 (M+H).
- 25 Compuesto 12: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,29~7,49 (m, 15H), 7,24~7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,71 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 542,2 (M+H).
- 30 Compuesto 13: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,58~7,63 (m, 1H), 7,32~7,49 (m, 12H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24~7,26 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,69 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 542,2 (M+H).
- Compuesto 14: ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,42 (s, 1 H), 7,54-7,47 (m, 1 H), 7,47-7,37 (m, 5 H), 7,31-7,27 (m, 3 H), 7,24-7,17 (m, 5 H), 7,04-7,01 (m, 1 H), 6,93-6,90 (m, 2 H), 6,76-6,69 (m, 1 H), 4,68 (t, 1 H), 4,66 (q, 2H), 2,71 (t, 2 H).
- 35 Compuesto 15: ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,42 (s, 1 H), 7,82 (brs, 1 H), 7,72 (brs, 1 H), 7,64-7,51 (m, 1 H), 7,44-7,37 (m, 5 H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 5 H), 7,14-7,09 (m, 1 H), 6,96-6,93 (m, 1 H), 6,88-6,85 (m, 2 H), 4,69 (t, 1 H), 3,64 (q, 2 H), 2,68 (t, 2 H).
- Compuesto 16: ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,41 (s, 1 H), 7,89 (brs, 1 H), 7,81 (brs, 1 H), 7,62-7,57 (m, 1 H), 7,51-7,50 (m, 1 H), 7,43-7,36 (m, 5H), 7,30-7,23 (m, 2 H), 7,20-7,17 (m, 5 H), 7,10-7,03 (m, 2 H), 6,87-6,84 (m, 2 H), 4,69 (t, 1 H), 3,63 (q, 2 H), 2,67 (t, 2 H).
- 40 Compuesto 17: ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,38~7,49 (m, 9H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20~7,32 (m, 6H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (bs, 1H), 4,65 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,70 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 527,2 (M+H).
- 45 Compuesto 18: ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,25~7,51 (m, 15H), 7,03~7,16 (m, 4H), 4,68 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,73 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 527,2 (M+H).
- Compuesto 19: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,40~7,49 (m, 6H), 7,30~7,33 (m, 2H), 7,23~7,26 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,53 (bs, 1H), 5,26 (bt, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (bt, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,59~3,72 (m, 6H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 512,2 (M+H).
- 50 Compuesto 20: LC-MS (ESI) *m/z* 563,2 (M+H).

ES 2 616 255 T3

Compuesto 21: LC-MS (ESI) *m/z* 563,2 (M+H).

Compuesto 22: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 5H), 7,32-7,22 (m, 7H), 7,02-6,87 (m, 6H), 6,46 (brs, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,69-3,66 (m, 6H), 3,17-3,13 (m, 4H), 2,74 (t, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 612,7 (M+H).

Compuesto 23: LC-MS (ESI) *m/z* 586,1 (M+H).

5 Compuesto 24: ¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8,42 (s, 1 H), 7,26-7,45 (m, 8 H), 7,17-7,14 (m, 2 H), 7,05-7,00 (m, 3 H), 6,90-6,93 (m, 2 H), 6,74-6,71 (m, 2 H), 3,75 (t, 2 H), 2,86 (t, 2 H); LC-MS (ESI) *m/z* 558,3 (M+H).

Compuesto 25: LC-MS (ESI) *m/z* 467,1 (M+H).

Compuesto 26: LC-MS (ESI) *m/z* 408,1 (M+H).

10 Compuesto 27: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,28~7,59 (m, 10H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (bs, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). 8,52 (s, 1H), 7,28~7,57 (m, 14H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,07~7,12 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 527,2 (M+H).

Compuesto 28: LC-MS (ESI) *m/z* 540,2 (M+H).

Compuesto 29: LC-MS (ESI) *m/z* 594,1 (M+H).

15 Compuesto 30: LC-MS (ESI) *m/z* 551,1 (M+H).

Compuesto 31: LC-MS (ESI) *m/z* 568,2 (M+H).

Compuesto 32: LC-MS (ESI) *m/z* 571,1 (M+H).

Compuesto 33: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 3,68 (dd, 2H), 3,53 (t, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,47 (t, 4H), 2,34 (s, 3H).

20 Compuesto 34: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,64 (t, 1H), 3,71-3,64 (m, 4H), 3,54 (t, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,64-2,56 (m, 6H); LC-MS (ESI) *m/z* 585,7 (M+Na).

25 Compuesto 35: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 11H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 3,67-3,71 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 6H), 2,74 (t, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 633,7 (M+Na).

Compuesto 36: LC-MS (ESI) *m/z* 476,1 (M+H).

Compuesto 37: LC-MS (ESI) *m/z* 566,2 (M+H).

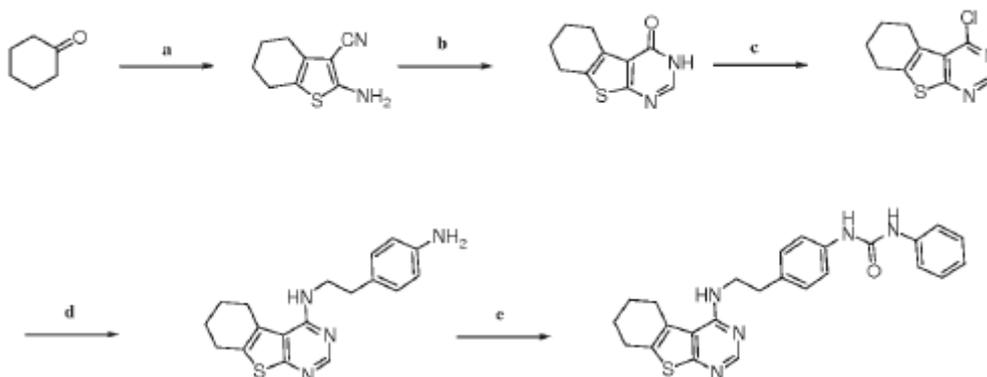
Compuesto 38: LC-MS (ESI) *m/z* 576,1 (M+H).

Compuesto 39: LC-MS (ESI) *m/z* 576,1 (M+H).

30 Compuesto 40: LC-MS (ESI) *m/z* 556,1 (M+H).

Compuesto 41: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 7,35~7,48 (m, 11H), 7,23~7,30 (m, 6H), 7,01 (bs, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,61 (bt, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,68 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 525,2 (M+H).

35 Ejemplo 42: Síntesis de N-fenil-N'-4-[2-(5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]fenilurea (Compuesto 42)



Compuesto 42

5 Cianuro de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-ilo (etapa a): A una mezcla de ciclohexanona (1,18 g), malononitrilo (0,66 g) y azufre (0,40 g) en etanol absoluto (3 mL) se añadió trietilamina (2 mL). Después de mantener a reflujo durante 16 h, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo (4:1), para dar cianuro de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-ilo (0,94 g, 44 %).

10 3,4,5,6,7,8-Hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (etapa b): A una mezcla de cianuro de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-ilo (0,9 g) y ácido fórmico (10 mL), se añadió 0,1 mL de HCl. Después de mantener a reflujo durante 16 h, se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua (20 mL). Se filtró el precipitado y se lavó cuidadosamente con agua y hexano para dar 3,4,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,8 g, 77 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (s, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 4H).

15 4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (etapa c): Una mezcla de 3,4,5,6,7,8-hexahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,8 g) y POCl_3 (10 mL) se calentó a 55-65 °C durante 3 h. Se añadió después agua seguida por bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo (20:1), para dar 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (0,52 g, 60 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z 225,3 (M+H).

25 N-4-(4-Aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (etapa d): Se calentó una mezcla de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina (0,075 g) y 4-(2-aminoetil)anilina (0,055 g) en *n*-butanol (1 mL) a 80 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano:metanol (20:1), para dar N-4-(4-aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,088 g, 81 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 5,30 (brs, 1H), 3,77 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,76-2,59 (m, 4H), 1,81-1,83 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z 325,5 (M+H).

30 N-Fenil-N'-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]fenilurea (etapa e, Compuesto 42): Se añadió isocianato de fenilo (0,04 g) a N-4-(4-aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,085 g) en diclorometano (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró el precipitado y se lavó bien con diclorometano para dar N-fenil-N'-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]fenilurea (0,075 g, 65 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (s, 1H), 7,34-7,09 (m, 9H), 5,26-5,21 (m, 1H), 3,81 (dd, $J = 6,4, 12,0$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z 444,2 (M+H).

Ejemplos 43-183: Síntesis de los compuestos 43-98, 100, 107, 115, 118, 119, 122-124, 126, 146-148, 151, 152, 160, 161, 163, 164, 171-173, 175, 176, y 196-257

Los compuestos 43-98, 100, 107, 115, 118, 119, 122-124, 126, 146-148, 151, 152, 160, 161, 163, 164, 171-173, 175, 176, y 196-257 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6 o 42. Los datos de $^1\text{H NMR}$ y MS de estos compuestos se listan a continuación.

Compuesto 43: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 6H), 7,36-6,22 (m, 9H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,67 (brs, 8H), 2,74 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 618,7 (M+Na).

ES 2 616 255 T3

- Compuesto 44: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,64 (t, 1H), 3,69-3,64 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 2,62-2,56 (m, 6H).
- Compuesto 45: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,32-7,21 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,67 (td, 2H), 3,48-3,46 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 1,64 (brs, 6H).
- 5 Compuesto 46: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 3,73-3,61 (m, 8H), 3,55 (t, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,66-2,58 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 629,7 (M+Na).
- 10 Compuesto 47: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,64 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 628,7 (M+H).
- Compuesto 48: LC-MS (ESI) m/z 615,2 (M+H).
- Compuesto 49: LC-MS (ESI) m/z 577,2 (M+H).
- Compuesto 50: LC-MS (ESI) m/z 592,1 (M+H).
- 15 Compuesto 51: LC-MS (ESI) m/z 573,2 (M+H).
- Compuesto 52: LC-MS (ESI) m/z 584,1 (M+H).
- Compuesto 53: LC-MS (ESI) m/z 570,2 (M+H).
- 20 Compuesto 54: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, 1H), 7,42~7,53 (m, 9H), 7,24~7,31 (m, 7H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,48 (bs, 1H), 5,14 (bt, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,97 (bt, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 526,2 (M+H).
- Compuesto 55: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (s, 1H), 7,41~7,52 (m, 8H), 7,00~7,28 (m, 11H), 6,64 (bs, 1H), 5,12 (bt, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,99 (bt, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 526,2 (M+H).
- 25 Compuesto 56: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,28-7,15 (m, 9H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92-6,88 (m, 4H), 4,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (dt, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) de Compuesto 56: m/z 556 (M+H).
- Compuesto 57: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57-7,37 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,75 (dt, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 530 (M+ 2 + H), 528 (M+H).
- 30 Compuesto 58: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 10,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45-7,23 (m, 13H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,12 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,60 (dt, $J = 5,1, 5,1$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 583 (M+H).
- 35 Compuesto 59: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 7,79 (brs, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 7H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 4H), 4,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (brs, 2H), 2,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 556 (M+H).
- Compuesto 60: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,88 (brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (brs, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 9H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 2H), 4,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,68 (dt, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 542 (M+H).
- 40 Compuesto 61: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 5H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 5H), 7,03-6,93 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 2,74 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 544,3 (M+H).
- 45 Compuesto 62: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 5H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,20 -7,14 (m, 5H), 6,93-6,83 (m, 4H), 4,71 (t, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,65 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 562,2 (M+H).
- Compuesto 63: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 6H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 6H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 2,73 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 562,3 (M+H).

ES 2 616 255 T3

- Compuesto 64: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 6H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 4H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 3H), 6,93-6,91 (m, 2H), 4,65 (t, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 2,72 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 583,3 (M+H).
- 5 Compuesto 65: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90-6,83 (m, 4H), 4,66 (t, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 4H), 2,70 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 583,3 (M+H).
- Compuesto 66: LC-MS (ESI) m/z 572,2 (M+H).
- 10 Compuesto 67: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 10H), 4,96-5,00 (t, NH), 4,64-4,67 (t, NH), 3,64-3,70 (q, 2H), 3,20-3,25 (q, 2H), 2,70-2,74 (t, 2H), 1,33-1,57 (m, 2H), 0,91-0,94 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 492,7 (M+H).
- Compuesto 68: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,34 (s, H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 10H), 4,63-4,67 (t, NH), 3,66-3,72 (q, 2H), 3,24-3,29 (q, 2H), 2,27-2,76 (t, 2H), 1,52-1,57 (t, 2H), 1,25-1,29 (m, 4H), 0,88-0,91 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 518,7 (M+H).
- 15 Compuesto 69: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (s, H), 7,57-7,62 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 10H), 4,65-5,30 (t, NH), 3,66-3,72 (q, 2H), 3,22-3,29 (q, 2H), 2,72-2,76 (t, 2H), 1,49-1,54 (m, 2H), 1,26-1,29 (m, 6H), 0,85-0,89 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 532,7 (M+H).
- Compuesto 70: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,18-7,31 (m, 10H), 4,07-4,18 (m, H), 3,62-3,69 (q, 2H), 2,68-2,72 (t, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,53-1,77 (m, 4H), 1,32-1,46 (m, 2H), 1,34-1,39 (t, 2H).
- 20 Compuesto 71: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (s, H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,17-7,30 (m, 10H), 4,64-4,68 (t, NH), 3,60-3,68 (m, 2H), 2,62-2,73 (t, 2H), 1,93-2,17 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 4H), 1,26-1,41 (m, 4H), 1,06-1,17 (m, 2H).
- Compuesto 72: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, H), 7,43-7,46 (m, 4H), 7,22-7,41 (m, 10H), 6,88-6,92 (q, 4H), 6,61 (s, H), 6,49 (s, H), 3,80 (s, H), 3,67-3,68 (q, 2H), 2,71-2,75 (t, 2H).
- 25 Compuesto 73: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, H), 7,28-7,43 (m, 12H), 7,16 (s, H), 6,85-6,90 (d, 2H), 6,62 (s, 2H), 5,82-5,84 (d, 2H), 4,64-4,68 (t, H), 3,59-3,66 (q, 2H), 2,64-2,68 (t, 2H).
- Compuesto 74: LC-MS (ESI) m/z 543,0 (M+H).
- Compuesto 75: LC-MS (ESI) m/z 551,2 (M+H).
- 30 Compuesto 76: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9,45 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,47-7,29 (m, 8H), 7,23-7,07 (m, 7H), 6,85 (brs, 1H), 6,68 (brs, 1H), 6,52 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,95 (dt, $J = 6,6, 6,6$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 544 (M+H).
- Compuesto 77: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 7H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,62 (dt, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 571 (M+H).
- 35 Compuesto 78: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,45-7,24 (m, 12H), 6,97-6,90 (m, 4H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,61 (dt, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 542 (M+H).
- Compuesto 79: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (brs, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,52-7,37 (m, 8H), 7,28-7,17 (m, 4H), 6,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,70 (td, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M+H).
- 40 Compuesto 80: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 10,12 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,46-7,24 (m, 12H), 7,02-6,91 (m, 4H), 5,21 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,60 (dt, $J = 5,4, 5,4$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 583 (M+H).
- 45 Compuesto 81: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48-7,26 (m, 8H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,14 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,86 (dt, $J = 5,1, 5,1$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 0,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 546 (M+H).
- Compuesto 82: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,41 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,51-7,33 (m, 8H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,90 (dt, $J = 6,6, 6,6$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M+H).

- Compuesto 83: LC-MS (ESI) m/z 421,1 (M+ H).
- Compuesto 84: LC-MS (ESI) m/z 483,1 (M+ H).
- Compuesto 85: LC-MS (ESI) m/z 421,1 (M+ H).
- Compuesto 86: LC-MS (ESI) m/z 483,1 (M+ H).
- 5 Compuesto 87: LC-MS (ESI) m/z 435,2 (M+ H).
- Compuesto 88: LC-MS (ESI) m/z 471,1 (M+ H).
- Compuesto 89: LC-MS (ESI) m/z 457,1 (M+ H).
- Compuesto 90: LC-MS (ESI) m/z 443,1 (M+ H).
- 10 Compuesto 91: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,97 (s, 1H, NH), 6,94 (s, 1H, NH), 6,84-6,80 (m, 1H), 4,70-4,66 (t, 1H), 3,72-3,66 (q, 2H), 2,76-2,72 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 562,3 (M+H).
- Compuesto 92: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,32-7,22 (m, 7H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 4,69-4,66 (t, 1H, NH), 3,72-3,66 (q, 2H), 2,75-2,74 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 562,3 (M+H).
- 15 Compuesto 93: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 5H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 6H), 6,89-6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 6H), 6,89-6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,69-4,68 (t, 1H, NH), 3,66-3,62 (q, 2H), 2,71-2,67 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 560,2 (M+H).
- Compuesto 94: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 6H), 7,26-7,17 (m, 6H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 4H), 4,66-4,62 (t, 1H, NH), 3,65-3,59 (q, 2H), 2,66-2,61 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 562,3 (M+H).
- 20 Compuesto 95: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 6H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,89-6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,73 (s, 2H), 4,68-4,67 (t, 1H, NH), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,61 (q, 2H), 2,70-2,66 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 586,2 (M+H).
- Compuesto 96: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, H), 8,11-8,25 (t H), 7,11-7,26 (m, 17H), 4,67-4,70 (t, H), 3,61-3,67 (q, 2H), 2,64-2,69 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 544,7 (M+ H).
- 25 Compuesto 97: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,01 (s, H), 8,70-8,71 (d, H), 8,67 (s, H), 8,44-8,58 (d, H), 7,17-7,46 (m, 14H), 4,66-4,70 (t, NH), 3,67-3,73 (q, 2H), 2,74-2,78 (t, 2H).
- Compuesto 98: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, H), 7,17-7,27 (m, 14 H), 7,01-7,04 (d, 2H), 6,82-6,84 (d, 2H), 4,64-4,68 (t, NH), 3,59-3,65 (q, 2H), 2,64-2,68 (t, 2H), 2,23 (s, 3H).
- 30 Compuesto 100: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, H), 7,47-7,48 (m, 4 H), 7,45-7,47 (m, 10H), 7,43-7,44 (d, 2H), 7,42-7,43 (d, 2H), 3,65-3,68 (q, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,25-2,17 (t, 2H).
- Compuesto 107: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,77 (td, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 522,7 (M+ H).
- 35 Compuesto 115: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,38-7,47 (m, 6H), 7,21-7,32 (m, 7H), 7,04 (brs, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,26 (s, 6H).
- Compuesto 118: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 6H), 7,21-7,31 (m, 9H), 6,99 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,67 (dt, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,44 (br s, 8H), 2,27 (s, 3H).
- 40 Compuesto 119: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 6H), 7,22-7,31 (m, 9H), 7,11 (dd, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 3,68 (dt, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,22 (s, 6H).
- Compuesto 122: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,38-7,47 (m, 6H), 7,21-7,31 (m, 8H), 7,03 (dd, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,66 (dt, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,44 (br s, 8H), 2,25 (s, 3H).
- 45 Compuesto 123: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,8-7,47 (m, 5H), 7,21-7,32 (m, 7H),

ES 2 616 255 T3

- 7,22 (dd, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,64 (t, 1H), 3,68 (dt, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,02 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 583,7 (M+H).
- Compuesto 124: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,39~7,50 (m, 6H), 7,19~7,34 (m, 8H), 7,05 (dd, 1H), 6,94~6,97 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,68 (dt, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,33 (brs, 4H), 1,41 (brs, 6H).
- Compuesto 126: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,40~7,49 (m, 5H), 7,23~7,34 (m, 9H), 7,10 (dd, 1H), 6,95~7,00 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,70 (dt, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,40 (brs, 8H), 2,22 (s, 3H).
- Compuesto 146: LC-MS (ESI) m/z 527,2 (M+H).
- Compuesto 147: LC-MS (ESI) m/z 527,1 (M+H).
- Compuesto 148: LC-MS (ESI) m/z 527,1 (M+H).
- Compuesto 151: LC-MS (ESI) m/z 528,2 (M+H).
- Compuesto 152: LC-MS (ESI) m/z 528,1 (M+H).
- Compuesto 160: LC-MS (ESI) m/z 531,2 (M+H).
- Compuesto 161: LC-MS (ESI) m/z 531,2 (M+H).
- Compuesto 163: LC-MS (ESI) m/z 547,1 (M+H).
- Compuesto 164: LC-MS (ESI) m/z 547,1 (M+H).
- Compuesto 171: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,33~7,48 (m, 9H), 7,22~7,24 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,76 (bt, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,70 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 533,2 (M+H).
- Compuesto 172: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H), 7,44-7,18 (m, 15H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 525 [$\text{M}+\text{H}^+$].
- Compuesto 173: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,25 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,79 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 3,62 (q, 2H, $J = 8,4$ Hz), 2,81 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,70-2,61 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H).
- Compuesto 175: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,41-7,20 (m, 14H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,59 (brs, 1H), 3,89 (td, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 526,4 (M+ H).
- Compuesto 176: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,98 (brs, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,72 (brs, 2H), 2,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 450,2 (M+ H).
- Compuesto 196: ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 6,8$ Hz, 14Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 430,6 (M+H).
- Compuesto 197: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (s, H), 8,15-8,18 (d, H), 7,47-7,60 (m, 7H), 7,26-7,37 (m, 10H), 4,65-4,69 (t, NH), 3,65-3,71 (q, 2H), 2,71-2,75 (t, 2H).
- Compuesto 198: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, H), 7,38-7,47 (m, 12H), 7,27-7,28 (m, 2H), 4,64-4,67 (t, H), 3,64-3,68 (q, 2H), 3,36-3,40 (t, 2H), 2,68-2,71 (t, 2H), 2,58-2,59 (t, 2H), 2,35 (s, 6H).
- Compuesto 199: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (s, H), 7,33-7,46 (m, 12H), 7,29-7,30 (m, 2H), 4,64-4,67 (t, H), 3,63-3,72 (m, 4H), 3,39-3,40 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 492,7 (M+ H).
- Compuesto 200: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, H), 7,17-7,48 (m, 14H), 6,87-6,90 (d, 2H), 5,84-5,88 (t, H), 4,65-5,29 (t, H), 4,14-4,21 (q, 2H), 4,05-4,07 (d, 2H), 3,62-3,69 (q, 2H), 2,67-2,71 (t, 2H), 1,22-1,24 (t, 3H).
- Compuesto 201: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, H), 7,37-7,42 (m, 4H), 7,20-7,26 (m, 8H), 6,89-6,92 (d, 2H), 4,64-4,68 (t, NH), 3,64-3,68 (q, 2H), 2,62-2,63 (t, 2H), 2,57-2,61 (m, H), 0,65-0,72 (q, 2H), 0,59-0,63 (t, 2H).

ES 2 616 255 T3

- Compuesto 202: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,56-7,36 (m, 7H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,79 (td, J = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 504,7 (M+ H).
- 5 Compuesto 203: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,50 (brs, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,36-7,29 (m, 6H), 7,25-7,21 (m, 4H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,00 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 450,6 (M+ H).
- Compuesto 204: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44-7,27 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,37 (brs, 2H), 2,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 480 [M+H $^+$].
- 10 Compuesto 205: ^1H NMR (DMSO): δ 9,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,61 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,27 (brs, 2H), 2,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 466 [M+H $^+$].
- 15 Compuesto 206: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,20 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H); LCMS-ESI (m/z): 537 [M+H $^+$].
- Compuesto 207: LCMS-ESI (m/z): 537,1 [M+H $^+$].
- 20 Compuesto 208: ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,61 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 517,7 (M+ H).
- Compuesto 209: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,89 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,47 (dt, 1H), 7,41 (dt, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,24~7,34 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 6,95 (dt, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,90 (t, 1H), 3,89 (dt, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,04 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 541,3 (M+ H).
- 25 Compuesto 210: LCMS-ESI (m/z): 542,1 [M+H $^+$].
- Compuesto 211: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9,89 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78~7,82 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,43 (dt, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,97 (dt, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,11 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 507,3 (M+H).
- 30 Compuesto 212: LCMS-ESI (m/z): 507,1 [M+H $^+$].
- Compuesto 213: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 5H), 7,36-7,24 (m, 6H), 7,03-6,92 (m, 3H), 5,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,64 (td, J = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 484,7 (M+ H).
- 35 Compuesto 214: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,18-7,28 (m, 8H), 6,85-6,87 (d, 2H), 4,27-4,34 (m, H), 3,63-3,66 (q, 2H), 2,64-2,67 (t, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H).
- Compuesto 215: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (s, H), 7,81-7,82 (d, 2H), 7,16-7,60 (m, 9H), 6,91 (s, H), 3,81-3,85 (t, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 2,95-3,39 (t, 2H).
- 40 Compuesto 216: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (s, H), 7,80-7,81 (d, 2H), 7,13-7,44 (m, 9H), 6,86 (s, H), 3,82-3,87 (t, 2H), 3,66-3,69 (t, 4H), 3,34-3,39 (q, 2H), 2,92-2,97 (t, 2H), 2,48-2,56 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 487,7 (M+ H).
- Compuesto 217: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 6H), 5,87-5,90 (t, NH), 5,24-5,27 (t, NH), 3,85-3,90 (q, 2H), 3,58-3,68 (m, 4H), 2,96-2,99 (t, 2H).
- 45 Compuesto 218: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,21-7,32 (m, 6H), 5,87-5,90 (t, NH), 5,24-5,27 (t, NH), 3,84-3,91 (q, 2H), 3,66-3,69 (t, 4H), 3,33-3,39 (q, 2H), 2,95-2,99 (t, 2H), 2,50-2,54 (t, 2H), 2,17-2,47 (t, 4H).
- Compuesto 219: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,22 (ddd, J = 7,6, 2,0, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,40-7,21 (m, 12H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,76 (td, J = 5,6, 5,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 571,0 (M+ H).

Compuesto 220: LC-MS (ESI) m/z 402,0 (M+ H).

Compuesto 221: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 9H), 7,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,37 (brs, 2H), 2,96 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 Compuesto 222: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, H), 7,39-7,49 (m, 12H), 6,95-7,17 (d, 2H), 4,71-4,74 (t, H), 4,64-4,67 (t, H), 3,66-3,71 (q, 2H), 3,24-3,29 (q, 2H), 2,72-2,75 (t, 2H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 0,90-0,93 (t, 3H).

10 Compuesto 223: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,31 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 9H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,38 (brs, 2H), 2,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 466 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Compuesto 224: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,39-7,18 (m, 9H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,34 (s, 6H); LCMS-ESI (m/z): 537 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15 Compuesto 225: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,64-7,38 (m, 9H), 7,28-7,18 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,29 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,73 (td, $J = 6,6, 6,6$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 480,2 (M+ H).

Compuesto 226: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,44-7,38 (m, 5H), 7,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,70 (td, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 464,2 (M+ H).

20 Compuesto 227: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,71 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 4H), 7,33-7,24 (m, 6H), 7,15-6,99 (m, 4H), 6,45 (t, 1H), 3,67 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,16 (q, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,84 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz).

Compuesto 228: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,36 (s, 1H), 7,92~7,98 (m, 5H), 7,70 (dd, 2H), 7,47~7,57 (m, 6H), 7,23~7,28 (m, 3H), 3,76 (dt, 2H), 2,92 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 469,7 (M+H).

25 Compuesto 229: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10,19 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (brs, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,37~7,57 (m, 7H), 7,25 (d, 2H), 3,72 (dt, 2H), 2,91 (t, 2H).

Compuesto 230: LC-MS (ESI) m/z 579,0 (M+ H).

Compuesto 231: LC-MS (ESI) m/z 451,2 (M+ H).

30 Compuesto 232: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (s, H), 8,16-8,17 d, 2H), 8,00-8,02 (d, 2H), 7,20-7,50 (m, 9H), 3,85-3,90 (q, 2H), 2,96-2,99 (t, 2H).

Compuesto 233: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (s, H), 7,28-7,45 (m, 9H), 6,88 (s, H), 3,82-3,85 (t, 2H), 3,35-3,38 (t, 2H), 2,93-2,96 (t, 2H), 2,57-2,60 (t, 2H), 2,30 (s, 6H).

Compuesto 234: LC-MS (ESI) m/z 479,2 (M+ H).

35 Compuesto 235: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,43-7,27 (m, 6H), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 2,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

40 Compuesto 236: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,26 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,41-4,20 (m, 4H), 3,80 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,84 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,17 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 607 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Compuesto 237: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,26 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,45-7,26 (m, 7H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83-3,78 (m, 4H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,18 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,11 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 621 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

45 Compuesto 238: LC-MS (ESI) m/z 530,0 (M+ H).

Compuesto 239: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,29 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,44-7,26 (m, 7H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,14 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H);

ES 2 616 255 T3

LCMS-ESI (m/z): 593 [M+H⁺].

- 5 Compuesto 240: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,44-7,25 (m, 7H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 4H); LCMS- ESI (m/z): 607 [M+H⁺].
- 10 Compuesto 241: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,45-7,26 (m, 7H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,64 (dd, $J = 11,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 11,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,70-2,33 (m, 4H), 2,10-1,74 (m, 6H); LCMS- ESI (m/z): 607 [M+H⁺].
- 15 Compuesto 242: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,44-7,26 (m, 7H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,47-3,40 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); LCMS-ESI (m/z): 692 [M+H⁺].
- 20 Compuesto 243: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (brs, 1H), 8,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,71 (brs, 2H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); LC- MS (ESI) m/z 530,1 (M +2 + H), 528,1 (M+ H).
- 25 Compuesto 244: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,39 (brs, 2H), 2,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 514 [M+H⁺].
- 30 Compuesto 245: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (brs), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 537 [M+H⁺].
- 35 Compuesto 246: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (brs), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); LCMS-ESI (m/z): 481 [M+H⁺].
- Compuesto 247: LC-MS (ESI) m/z 551,0 (M+ H).
- Compuesto 248: LC-MS (ESI) m/z 458,2 (M+ H).
- 40 Compuesto 249: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,28-7,18 (m, 4H), 7,07 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,75 (td, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 518,4 (M+ H).
- 45 Compuesto 250: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 14H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 546,2 (M+ H).
- Compuesto 251: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 4,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,74 (td, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 2H), 3,43 (td, $J = 6,0, 6,0$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,65-1,48 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 522,3 (M+ H).
- Compuesto 252: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,32~7,48 (m, 8H), 7,19~7,26 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,81 (t, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,24 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 541,3 (M+ H).
- Compuesto 253: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H), 8,01 (dt, 2H), 7,40~7,50 (m, 7H), 7,29 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,97 (dt, 1H), 3,85 (td, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,36 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 541,3 (M+ H).
- Compuesto 254: LC-MS (ESI) m/z 409,0 (M+ H).
- Compuesto 255: LC-MS (ESI) m/z 457,0 (M+ H).
- Compuesto 256: LC-MS (ESI) m/z 491,2 (M+ H).
- Compuesto 257: LC-MS (ESI) m/z 540,0 (M+ H).

Ejemplo 184: Co-cristalización de un compuesto de pirimidina bicíclico condensado y aurora cinasa

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

10 Cristalización y determinación de la estructura: Se utilizó el método de la gota colgante para obtener los cristales de aurora A en complejo con los compuestos de ensayo. Una gota de 1,5 µL de proteína pre-incubada con un compuesto de ensayo durante media hora sobre hielo, se mezcló con un volumen igual de solución del reservorio (22 % de PEG400 y 0,1 mmol de sulfato de amonio). Se dejaron crecer los cristales a 18 °C durante 3-7 días. Antes de que fueran congelados rápidamente en nitrógeno líquido, los cristales se sumergieron brevemente en un crioprotector que contenía 37 % de PEG400. Se recogieron los datos de difracción sobre la línea de luz SP12B2 en el SPring-8 (Japan) y sobre las líneas de luz BL13BI y BL13CI, en el NSRRC (Taiwan). Se procesaron los datos por DENZO (véase Otwinowski, Z.; Minor, W. Processing of x-ray diffraction data collected in oscillation mode. *Methods in Enzymology* 1997, 276, 307-326) y se redujeron con SCALEPACK. Se resolvió la estructura por reemplazamiento molecular en MOLREP (véase Vagin A. T. A. MOLREP: an automated program for molecular replacement. *J. Appl. Cryst.* 1997, 30, 1022- 1025) utilizando la estructura publicada de aurora A (código PDB: 1MQ4) como el modelo de investigación. El cálculo fino se realizó por REFMAC5 (véase Murshudov GN, V. A., Dodson EJ. Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method. *Acta Crystallogr* 1997, D, 240-255) y se llevó a cabo la construcción del modelo con el programa 09.0 (véase Jones TA, Z. J., Cowan SW, Kjeldgaard. Improved methods for building protein models in electron density maps and the location of errors in these models. *Acta Crystallogr* 1991, A, 110-119).

Los compuestos 6, 202, y 206 fueron co-cristalizados cada uno con aurora A. Cada una de las estructuras del complejo compuesto-aurora A se resolvió mediante cristalografía por rayos X.

Ejemplo 185: Inhibición de la actividad de aurora A

30 Purificación de la proteína aurora cinasa A: Se produjo la proteína de fusión GST-tAurora A (123- 401aa) por el sistema de expresión de baculovirus. El dominio catalítico de aurora A con una etiqueta GST en N-terminal se construyó en el plásmido pBacPAK8 y se expresó en las células sf9. Se recogieron por centrifugación las células sf9 infectadas con baculovirus recombinante, y se volvieron a suspender los sedimentos en tampón PBS (PBS, pH 7,3, PMSF 0,2 mM, Na₃VO₄ 0,5 mM, EDTA 0,5 mM, DTT 2 mM, tabla de cóctel completo de inhibidores de la proteasa (1125700, Roche). Se lisaron las células por sonicación, y los lisados se clarificaron por centrifugación a 15.000 rpm durante 30 min. Se cargaron los sobrenadantes sobre una columna de 1 mL de sefarsosa 4 de caudal rápido con GST (17-5132-01, GE healthcare) previamente lavada con tampón PBS. Se lavó la columna con 30 volúmenes de tampón PBS, y después se eluyó con tampón de elución (Tris 50 mM (pH 8,0), glutatión 10 mM). Para concentrar la GST-tAurora A, se reemplazó el tampón con tampón Tris (Tris 100 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, EDTA 1 mM, DTT 4 mM) utilizando Amicon ultra-15 (MWCO:30K, Millipore) a 2,4 mg/mL. Después de la adición de igual volumen de glicerol y 0,04 % de Triton X-100, se conservaron las proteínas en porciones alícuotas a -80 °C.

45 Ensayo de la cinasa luminiscente para la aurora cinasa A: Se evaluó la actividad inhibidora de los compuestos de esta invención frente a la aurora cinasa utilizando la proteína de fusión GST-tAurora A (123-401aa) obtenida antes, según un método modificado descrito en Koresawa, M.; Okabe, T. *Assay Drug Dev Technol* 2004, 2, 153. En resumen, se disolvieron un compuesto de ensayo, la enzima, un sustrato-tetra(LRRWSLG), DTT y ATP en tampón Aur (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, y 100 µg/mL de BSA) individualmente antes del ensayo. Los compuestos de ensayo se diluyeron consecutivamente a partir de un stock 10 mM (para dosis única: se diluyeron los compuestos a partir de un stock 10 mM hasta 100 µM y 20 µM; para IC₅₀: se realizó una dilución 5x en serie a partir de 100 µM hasta 0,16 µM) en tampón Aur. Los compuestos diluidos (25 µL) se pre-incubaron con 105 ng (10 µL) de la proteína de fusión GST-tAurora A (123-401aa) purificada a 25 °C durante 15 min en placas de fondo en U de 96 pocillos (268152, NUNC). Se añadieron ATP 5 µM (5 µL), DTT 1 mM (5 µL) y sustrato peptídico de tetra(LRRWSLG) 0,1 mM (5 µL) a las reacciones de los compuestos de ensayo y GST-tAurora A. Se incubaron las reacciones a 37 °C durante 90 min. Se añadieron a las reacciones 50 µL de reactivo Cinasa-Glo Plus (V3771, Promega), seguido por la incubación a 25 °C durante 20 min. Se transfirieron 70 µL de las soluciones de reacción a placas negras de 96 pocillos (237108, NUNC) para cuantificar el ATP que queda en las soluciones, que está inversamente correlacionado con la actividad cinasa. Se registró la luminiscencia por vector² (contador V-1420 multilabel HTS, Perkin Elmer).

Los compuestos 1-98, 100, 107, 115, 118, 119, 122-124, 126, 146-148, 151, 152, 160, 161, 163, 164, 171-173,

175, 176, y 196-257 se analizaron en este ensayo. Inesperadamente, los compuestos 1, 3-10, 13-24, 26-32, 34, 40-42, 45, 52, 56-82, 91-98, 100, 107, 115, 118, 119, 122-124, 126, 146-148, 151, 160, 161, 163, 164, 171-173, 176, 196-242, 244, 245, y 247-256 mostraron valores de IC₅₀ (esto es, la concentración de un compuesto de ensayo a la cual se inhibe el 50 % de la actividad de aurora A) inferiores a 1 µM. Entre ellos, los compuestos 5, 8-10, 13-15, 17-21, 23, 27-32, 41, 42, 45, 52, 56, 57, 59, 61-63, 66, 67, 70, 71, 73, 76-80, 82, 91, 96-98, 119, 123, 146, 147, 161, 163, 171, 172, 196, 198, 199, 201-212, 214, 217-226, 230, 232, 235-237, 239-242, 244, 247, 249, 250, 253, 254, y 256 presentaron valores de IC₅₀ entre 45 nM y 400 nM; y los compuestos 6, 16, 24, 58, 60, 251, 252, y 255 presentaron valores de IC₅₀ entre 0,001 nM y 45 nM.

Ejemplo 186: Actividad anticáncer *in vitro*

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

15 Los compuestos 6, 10, 13-16, 19-21, 23, 24, 27-33, 35, 36, 38-42, 57, 58, 60, 61, 79, 80, 82, 91-98, 100, 107, 115, 118, 119, 122-124, 126, 146-148, 151, 152, 160, 161, 163, 164, 171-173, 175, 176, y 196-257 se analizaron en este ensayo. Inesperadamente, los compuestos 6, 14, 23, 24, 42, 57, 58, 60, 61, 79, 80, 82, 92, 93, 96, 115, 123, 147, 148, 171, 172, 176, 196, 202, 204, 207, 211-215, 217-226, 230, 232, 235-237, 239-241, 244, 245, y 247-256 presentaron valores de IC₅₀ (esto es, la concentración de un compuesto de ensayo a la cual se inhibe el 50 % de la actividad de aurora A) entre 100 nM y 900 nM; y los compuestos 205, 206, 209, y 210 presentaron valores de IC₅₀ inferiores a 100 nM.

Ejemplo 187: Actividad anticáncer *in vivo*

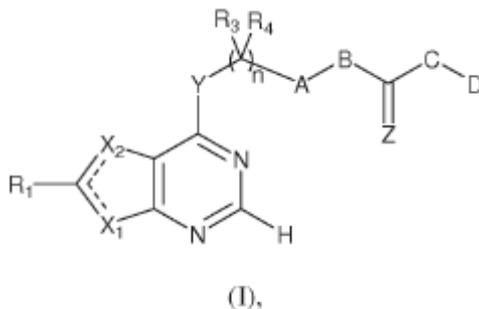
25 Se evaluó la eficacia de los compuestos de esta invención *in vivo* utilizando ratones con xenoinjerto de tumor de colon (inyectados con HCT-116), como se describe en Cancer Research 2004, 64, 4621-4628.

30 Se hicieron crecer células HCT-116 como tumores subcutáneos en ratones lampiños. Cuando los xenoinjertos de HCT-116 bien establecidos fueron palpables con un tamaño de tumor de ~100 mm³, se distribuyeron los ratones aleatoriamente en tres grupos: un grupo control con vehículo (10 ratones), un grupo control positivo (10 ratones), y un grupo de tratamiento (21 ratones). De los ratones tratados, diez recibieron el Compuesto 209 a una dosis diaria de 5 mg/kg y once recibieron el mismo compuesto a una dosis diaria de 15 mg/kg mediante inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días/semana durante 2 semanas consecutivas (días 1-5 y 8-12). Los ratones del grupo control positivo recibieron VX-680 (un conocido compuesto anti-cáncer) a una dosis diaria de 50 mg/kg, también por inyección IV a través de las venas caudales durante 5 días/semana durante 2 semanas consecutivas (días 1-5 y 8-12).

35 A la dosis de 5 mg/kg, el Compuesto 209 redujo el crecimiento del tumor de modo insignificante mientras que, a dosis más alta, 15 mg/kg, el Compuesto 209, inesperadamente demostró una inhibición del crecimiento del tumor comparable a la de VX-680 a la dosis de 50 mg/kg, lo que indica una potente actividad anti-cáncer *in vivo*. Más específicamente, los ratones tratados tenían una media de tamaño de tumor de 381 mm³ el cuarto día y de 654 mm³ el undécimo día, mientras que los ratones del grupo control con vehículo tenían una media de tamaño de tumor de 567 mm³ el cuarto día y de 1254 mm³ el undécimo día.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde

5 uno de los dos enlaces --- es un enlace sencillo y el otro es un enlace doble;

X_1 es O y X_2 es CR_2 ;

cada uno de Y y Z, independientemente, es O, S, o NR_b , en donde R_b es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, ciano, o NO_2 ;

10 cada uno de R_1 y R_2 , independientemente, es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, halo, ciano, nitro, OR_c , OC(O)R_c , C(O)R_c , C(O)OR_c , $\text{C(O)NR}_c\text{R}_d$, NR_cR_d , NHC(O)R_c , $\text{NHC(O)NR}_c\text{R}_d$, NHC(S)R_c , NHC(O)OR_c , SO_3R_c , o $\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, en los cuales cada uno de R_c y R_d , independientemente, es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno;

15 cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es H, halo, nitro, ciano, amino, hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

A es arileno o heteroarileno;

B es O, S o NR_e , en donde R_e es H, alquilo, alqueno, o alquino;

C es O, S, alqueno, o NR_f , en donde R_f es H, alquilo, alqueno, o alquino; o B y C, junto con el átomo de carbono al que están unidos, son heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

20 D es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; o C y D juntos son heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo; y

n es 1, 2, 3, o 4.

en donde

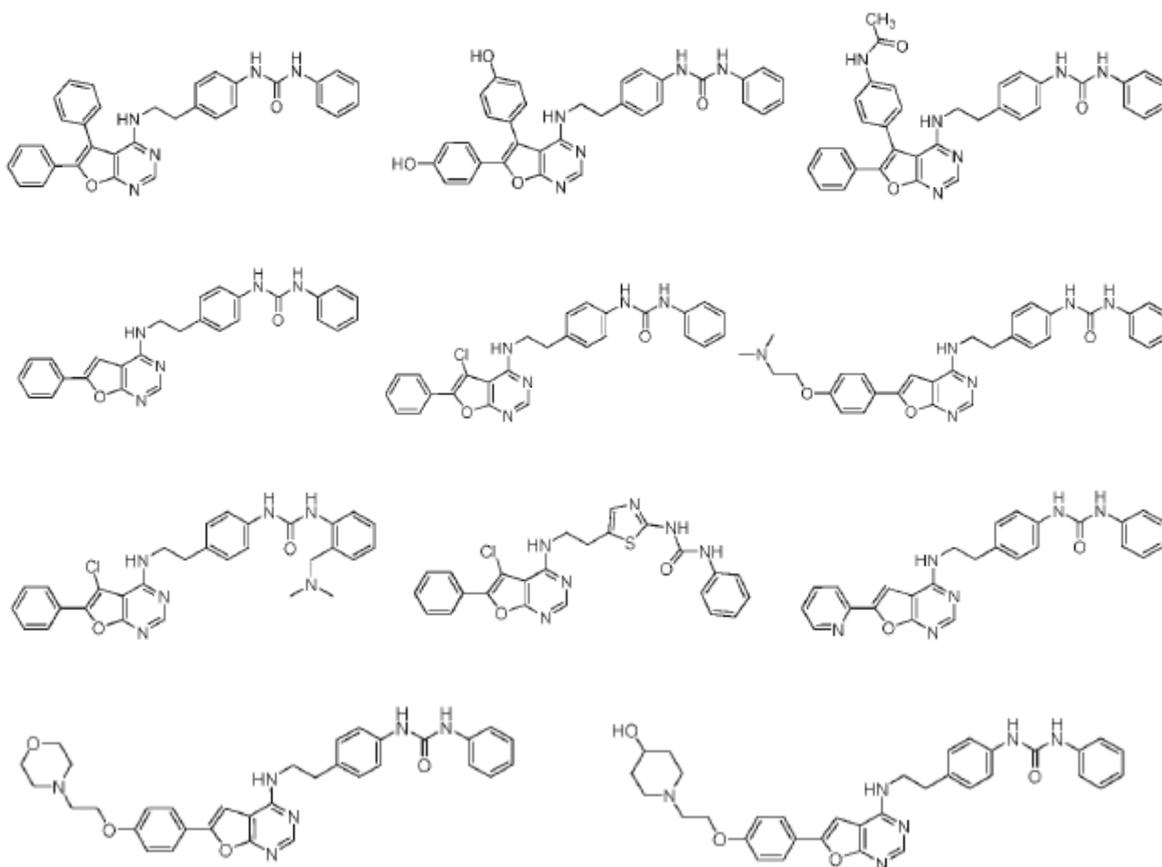
25 cada uno de alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, y heterocicloalqueno está opcionalmente sustituido con alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterocicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, heterocicloalqueno $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, arilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilamino, hidroxilo, halo, oxo (O=), tio, sililo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilsulfonilo, aminotioacilo, amidino, mercapto, amido, tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carbamido, carbamilo, carboxilo, éster carboxílico, acilamino ($\text{RC(O)NR}'$), o aminoacilo ($\text{NRR}'\text{C(O)-}$), siendo cada uno de R y R', independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo;

30 cada uno de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, y heterocicloalqueno está opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; y

35 cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es H, alquilo, alquino, arilo, o heteroarilo.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde Z es O y cada uno de B y C es NH, y en donde R₁ es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R₂ es H, alquilo, alquinilo, halo, arilo, o heteroarilo, preferiblemente R₂ es H, halo, o fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, o acilamino.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde Y es NH y n es 2, y en donde A es preferiblemente fenilo; D es preferiblemente alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; y cada uno de R₃ y R₄ es preferiblemente H.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, son cicloalqueniilo, heterocicloalqueniilo, arilo, o heteroarilo.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto es uno de los compuestos mostrados a continuación:



8. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de una proteína cinasa, tal como aurora cinasa, que comprende poner en contacto una célula que expresa la proteína cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por una proteína cinasa, tal como el cáncer.