

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 726**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013 PCT/US2013/051358**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14015291**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013 E 13745937 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2875018**

54 Título: **Pirimidinas condensadas como inhibidores del complejo p97**

30 Prioridad:

20.07.2012 US 201261674144 P
14.12.2012 US 201261737666 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2018

73 Titular/es:

CLEAVE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
866 Malcolm, Suite 100
Burlingame, CA 94010, US

72 Inventor/es:

ZHOU, HAN-JIE;
PARLATI, FRANCESCO y
WUSTROW, DAVID

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 726 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

Pirimidinas condensadas como inhibidores del complejo p97

Antecedentes de la invención

- 5 La ATPasa p97 AAA (ATPasa asociada con una variedad de actividades) que tiene el nombre descriptivo, proteína que contiene valosina, se conserva en todos los eucariotas y es esencial para la vida en levaduras en ciernes (Giaever, G., et al., *Nature* (2002) 418, 387 - 391) y ratones (Muller, J.M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2007) 354, 459 - 465). Los seres humanos que tienen alelos de reducción de función de p97 están afectados por un síndrome que incluye miopatía corporal de inclusión y degeneración lobar frontotemporal (Weihl, C. et al., *Hum. Mol. Genet.* (2006) 15, 189-199). Los estudios de pérdida de función en organismos modelo indican que la p97 juega un papel crítico en una amplia variedad de procesos celulares que incluyen el reensamblaje de la membrana de Golgi (Rabouille, C. et al., *Cell* (1995) 82, 905-914), transporte de membrana (Ye, Y. et al. *Nature* (2001) 414, 652-656; Ye, Y. et al., *Nature* (2004) 429, 841 - 847), degradación de la membrana plegada incorrectamente y proteínas secretoras por el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) (Golbik, R. et al., *Biol. Chem.* (1999) 380, 1049 - 1062; Richly, H. et al., *Cell* (2005) 120, 73 - 84), regulación del ensamblaje de miofibrillas (Janiesch, PC et al., *Nat. Cell Biol.* (2007) 9, 379 - 390), y división celular (Cao, K. et al., *Cell* (2003) 115, 355 - 367). Se cree que la amplia variedad de funciones celulares para esta proteína se deriva de su capacidad para desplegar proteínas o desensamblar complejos de proteínas. La actividad mecanoquímica de la p97 está ligada a las proteínas del sustrato mediante un conjunto de por lo menos 14 adaptadores de dominio UBX que se unen a p97, así como a los adaptadores de dominio no UBX Ufdl y Np14 (Meyer, HH et al., *EMBO J.* (2000) 19, 2181-2192).
- 20 La secuencia de p97 revela tres dominios (dominio N, dominio ATPasa D1 y dominio ATPasa D2) unidos por regiones de unión. La cristalografía de rayos X de p97 reveló que forma un homohexámero de subunidades de 97 kilodalton que se ensamblan para formar dos anillos apilados. Los dos anillos están formados por los dominios ATPasa (Huyton, T. et al., *Struct. Biol.* (2003) 144, 337-348; DeLaBarre, B. et al. *Nat. Struct. Biol.* (2003) 10, 856 - 863). El anillo "superior" está formado por un hexámero de los dominios D1, mientras que el anillo "inferior" está formado por un hexámero de los dominios D2. El dominio N se extiende hacia afuera desde el anillo del dominio D1. Aunque está claro que el dominio D2 hidroliza el ATP in vitro, el nivel de actividad de ATPasa específica de D1 citado por diferentes investigadores varía. Sin embargo, los estudios genéticos en levaduras sugieren que la hidrólisis de ATP por los dominios D1 y D2 es esencial para la función de la p97 (Song, C. et al., *J. Biol. Chem.* (2003) 278, 3648-3655; Ye, Y et al., *J. Cell Biol.* (2004) 162, 71 - 84). La unión de ATP al dominio D1 también se requiere para el ensamblaje de p97 (Wang, Q. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 300, 253 - 260). Aunque la hidrólisis de ATP por el dominio D2 no es necesaria para el ensamblaje del hexámero de p97, se piensa que la hidrólisis de ATP por el dominio D2 es una conversión de sustrato, lo que da como resultado su despliegue o disociación de los compañeros unidos.
- 35 Una función celular prominente para la p97 que ha recibido un escrutinio considerable es su papel en la producción de proteínas secretoras mal plegadas vía el UPS (sistema ubiquitina proteasoma). En este proceso, que se conoce como ERAD (por degradación asociada al retículo endoplásmico), las proteínas que no se pliegan dentro del ER se retrotranslocan de manera dependiente de la p97 al citoplasma, donde el UPS las degrada (Ye, Y. et al., *Nature* (2004) 429, 841 - 847). En este proceso, se piensa que la p97 media en la extracción de sustratos de la membrana ER. El complejo p97 también se requiere para la producción de sustratos citosólicos del UPS (Janiesch, PC et al., *Nat. Cell Biol.* (2007) 9, 379-390; Cao, K. et al., *Cell* (2003) 115, 355 - 367; Fu, X. et al., *J. Cell Biol.* (2003) 163, 21-26), aunque su papel en la producción de proteínas citosólicas se comprende menos.
- 45 La proteína que contiene valosina, p97, representa una diana apropiada para terapias contra el cáncer. El complejo p97 y su función son esenciales para la viabilidad celular continua, y así los fármacos que lo inhiben deben ser antiproliferativos. En otras palabras, la inhibición de p97 provocará una concentración de proteína indeseable dentro de la célula diana. Una reacción celular consecuente es a menudo la apoptosis o por lo menos la mejora del crecimiento celular y la mitosis. Además, se sabe que la p97 se produce en exceso en cánceres múltiples (Yamamoto, S. et al., *Ann. Surg. Oncol.* (2005) 12, 925-934; Yamamoto, S. et al., *Clin. Cancer Res.* (2004) 10, 5558 - 5565; Yamamoto, S. et al., *Ann. Surg. Oncol.* (2004) 11, 697 - 704; Yamamoto, S. et al. *Ann. Surg. Oncol.* (2004) 11, 165-172) que sugiere que su actividad puede ser limitante de la velocidad para el desarrollo de por lo menos algunos cánceres. Se sabe que la p97 es esencial para ERAD (Carvalho, P. et al., *Cell* (2006) 126, 361-373), y estudios recientes sugieren que las células cancerosas pueden ser particularmente dependientes de ERAD (Boelens, J. et al. *In Vivo* (2007) 21, 215 - 226). Además, la p97 se ha relacionado con la producción de I κ B y la consiguiente activación de NF- κ B (Dai, R. M. et al., *Biol. Chem.* (1998) 273, 3562-3573). La actividad de NF- κ B es importante para la supervivencia de algunas células tumorales, particularmente en el mieloma múltiple (Keats, J.J et al., *Cancer Cell* (2007) 12, 131-144; Annunziata, CM et al., *Cancer Cell* (2007) 12, 115-130). Se ha sugerido que el bortezomib es activo en el mieloma múltiple debido a su capacidad para bloquear la producción de proteínas vía el camino de la ERAD y su capacidad para bloquear la producción de I κ B, reduciendo así la actividad de NF- κ B. Dado que la p97 está implicada tanto en la ERAD como en la producción de I κ B, pero de otro modo tiene un papel más restringido en el UPS en comparación con el propio proteasoma, los fármacos que se dirigen a la p97 pueden retener gran parte de la eficacia de bortezomib pero con menos toxicidad. Además, los compuestos que se cruzan con el complejo p97 se describen en el documento PCT/US2011/035654, presentado el 6 de mayo de 2011 y

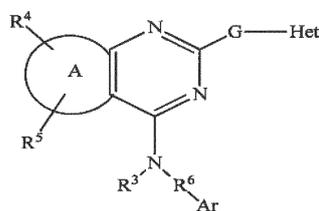
publicado como WO2011/140527 el 10 de noviembre de 2011.

Objetivos de la invención

De este modo, existe una necesidad de desarrollar compuestos apropiados para la inhibición de la actividad de p97 y para métodos de inhibición de la actividad de p97 usando tales compuestos. Existe la necesidad de desarrollar tales compuestos para su uso en el tratamiento de malos estados neoplásicos.

Sumario de la invención

Estas y otras necesidades se satisfacen mediante aspectos de la presente invención. Un aspecto de la presente descripción se refiere a una estructura de dos anillos condensados que tiene una pirimidina como uno de los anillos y que tiene una pluralidad de sustituyentes unidos a uno o ambos anillos. En varias realizaciones, los sustituyentes no están unidos a los nitrógenos del anillo de pirimidina. Un aspecto de la invención se refiere a una estructura de pirimidina condensada que tiene un anillo saturado condensado con el anillo de pirimidina según la fórmula I de la reivindicación 1. El anillo saturado de dicha estructura de anillo de pirimidina / anillo saturado puede opcionalmente contener un heteroátomo que incluye nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Un aspecto adicional de la invención se refiere a una estructura de pirimidina condensada en el que la estructura es una quinazolina. Estos aspectos de la invención basados en una estructura de pirimidina condensada incluyen una pluralidad opcional de sustituyentes unidos a la estructura. En otro aspecto de la invención, los compuestos de pirimidina condensada de la invención tienen la capacidad de inhibir la proteína p97 para uso según la reivindicación 15. Son capaces adicionalmente de mejorar, disminuir, contraer, moderar y/o eliminar células que presentan tendencias neoplásicas y/o función anormal. En un aspecto adicional de la invención, tales compuestos inhiben la actividad de ATPasa de p97 y son apropiados para su uso según la reivindicación 16. Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de malos estados y/o enfermedades tales como cáncer mediante el uso de tales compuestos. Un aspecto de la invención se refiere a la estructura de dos anillos condensados que tiene pirimidina como uno de los anillos, que tiene un sustituyente amina en la posición 4 del anillo de pirimidina, un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico alifático en la posición 2 del anillo de pirimidina, y un anillo saturado o insaturado de cinco o seis miembros como el otro anillo con cero, uno, dos o tres heteroátomos en el otro anillo y componentes alifáticos múltiples, funcionales y/o aromáticos opcionales como sustituyentes en el otro anillo. El anillo condensado con el anillo de pirimidina se puede condensar en las posiciones 5,6 de la pirimidina. Más específicamente, el aspecto de la estructura de dos anillos condensados de la invención es un compuesto de pirimidina condensada de la Fórmula X genérica.



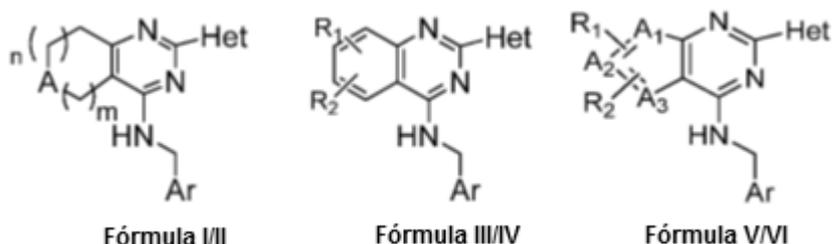
Fórmula X

El anillo A de la fórmula X está condensado con el anillo de pirimidina y es un anillo saturado, insaturado o aromático de cuatro, cinco, seis o siete miembros que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, siendo los átomos restantes del anillo carbono, siendo seleccionado cada heteroátomo independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; G es un enlace, NR¹, O o (CR¹R²)_n; R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro carbonos de longitud; n es un número entero de 1 a 4; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando sustituido cada componente con cero, uno o dos componentes alifáticos, funcionales o aromáticos. R⁴ y R⁵ están cada uno independientemente unidos a carbono o nitrógeno y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático y una de sus combinaciones. R⁶ es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alqueno de 2 a 4 carbonos. Ar es un componente aromático no sustituido o sustituido. Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos en el anillo bicíclico, siendo los restantes átomos carbono, el anillo bicíclico está sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático y cualquiera de sus combinaciones. El componente alifático, el componente funcional y el componente aromático se definen en la siguiente sección de Definiciones.

Las pirimidinas condensadas de la Fórmula X genérica no incluyen ciertos sustituyentes como se describe mediante la siguiente condición. Cuando el anillo A es benzo o benzo sustituido, el anillo Het no es indolilino no sustituido, benzoxazol-2-ona no sustituido, 2-aminobencimidazol no sustituido, 5,6-dimetil-2-aminobenzamidazol, bencimidazol no sustituido o un 2-aminoimidazol no sustituido condensado con un anillo de ciclohexano, cicloheptano o cicloheptano no sustituido; y cuando el anillo A es un anillo no sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene un anillo oxigenado, un anillo aminometilo, un anillo aminoetilo o un resto de anillo aminofenilo, el anillo Het no es un 2-

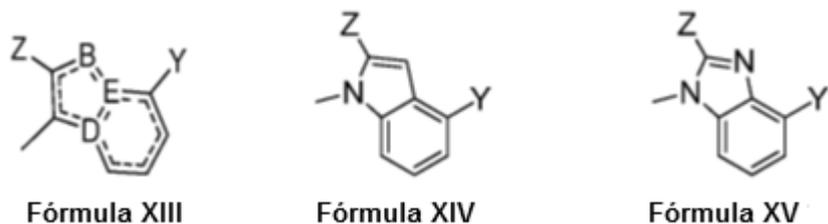
aminobenzimidazol sin sustituyente o con un sustituyente metilo, fluoro, cloro, bromo o metoxilo. Los compuestos representados en la Tabla 1 también son parte de esta condición.

Otro aspecto de la invención se refiere a realizaciones subgenéricas preferidas de la estructura de pirimidina condensada de Fórmula X. Excepto por los átomos que forman la fusión entre el anillo A y el anillo de pirimidina, el anillo A de estas realizaciones subgenéricas puede estar saturado y opcionalmente puede contener un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno o azufre. Alternativamente, el anillo A de estas realizaciones subgenéricas preferidas puede ser aromático tal que la estructura de pirimidina condensada sea un anillo de quinazolina. Además, el sustituyente Het en la posición 2 de estas realizaciones subgenéricas puede ser un bencimidazol o indol opcionalmente sustituido en la posición 2 y la posición 4. Incluidas en este aspecto de las realizaciones subgenéricas de la Fórmula X genérica están las pirimidinas condensadas preferidas de las siguientes fórmulas I/II, III/IV y V/VI.



Para la Fórmula I/II A puede ser CH_2 , NR^1 , O o S; m puede ser un número entero de 1, 2 o 3; n puede ser 0 o un número entero de 1 o 2; la suma de $m + n$ puede ser no mayor que 4 y no menor que 1; y Ar puede ser un componente aromático no sustituido o sustituido. Los átomos indicados por A_1 , A_2 y A_3 pueden ser CH, CH_2 , N, NH, O o S. La disposición de unión entre A_1 , A_2 y A_3 se discute en la Descripción detallada.

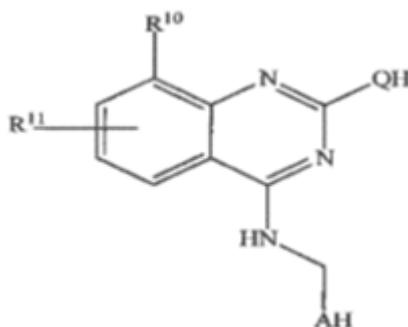
El sustituyente Het en la posición 2 del anillo de pirimidina de estas estructuras de pirimidina condensada preferidas puede ser un grupo Het como se definió anteriormente o puede ser un indol o un bencimidazol de Fórmula XIV o XB o un heterociclo de Fórmula XIII:



El grupo Het está directamente unido a la posición 2 de la pirimidina condensada. Para la fórmula XIII, B puede ser CH_2 , CH, C = O, N u O; D y E se seleccionan cada uno independientemente de C o N, con tal de que no todos los B, D y E sean carbono. En términos de la relación con la fórmula genérica X que cubre todos estos compuestos de pirimidinas condensadas subgenéricas, G de la fórmula genérica X sería un enlace.

Los símbolos Z, Y, R^1 , R_1 y R_2 pueden ser grupos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos o grupos funcionales como se define en la siguiente sección de Definiciones, con tal de que estos grupos se ajusten a los principios de enlace químico aceptados. Los grupos preferidos para estos sustituyentes incluyen hidrógeno, grupos funcionales tales como halógeno, nitrilo, carboxilo, sulfonoxi, amino, así como grupos alifáticos como se define a continuación. Los grupos más preferidos para estos sustituyentes se definen en la siguiente Descripción detallada.

Otro aspecto de la descripción es una estructura de pirimidina condensada que es una quinazolina que tiene un sustituyente 2 aromático, heteroaromático o alifático, un sustituyente 4-aminoalquilenil aromático y múltiples componentes alifáticos, aromáticos y/o funcionales unidos a la quinazolina, el sustituyente 2 y el sustituyente 4. Más específicamente, la estructura de quinazolina de la descripción es una quinazolina de fórmula XX.



FÓRMULA XX

Para la Fórmula XX, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno, un componente alifático, funcional o aromático, siendo la localización de R^{11} cualquiera de las posiciones 5, 6 o 7 del grupo benzo. El grupo AH es un fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo o furanilo, o sus versiones sustituidas, en el que el sustituyente puede ser opcional, independiente y opcionalmente múltiple y puede ser un componente alifático, funcional o aromático. El sustituyente QH es fenilo, alquilenilfenilo, teniendo su grupo alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono, indolilo, bencimidazolilo, 2-cetobencimidazolilo, imidazolilo, una amida de α -aminoácido, α,ω -diaminoalcano de 1 a 6 átomos de carbono o una versión sustituida de fenilo, alquilenilfenilo, indolilo, bencimidazolilo o 2-cetobencimidazolilo en el que el sustituyente de cualquiera de estos grupos puede ser independiente, opcional y opcionalmente múltiple y puede ser un componente alifático, funcional o aromático. Sin embargo, la estructura de quinazolina de fórmula III excluye lo siguiente: QH puede no ser un indolinilo no sustituido, indolilo no sustituido, bencimidazolilo no sustituido o imidazolilo no sustituido cuando AH es fenilo no sustituido y R^{10} y R^{11} son ambos hidrógeno o cuando R^{10} es metoxilo y R^{11} es hidrógeno y AH es fenilo no sustituido. Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica de un vehículo farmacéuticamente aceptable y la estructura de dos anillos condensados anteriormente descrita, más específicamente la estructura de dos anillos condensados anteriormente descrita que tiene pirimidina como uno de los anillos, especialmente más específicamente los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula X y las fórmulas subgenéricas incluidas dentro de la Fórmula X, que incluyen pero no se limitan a la Fórmula I/II, Fórmula III/IV, Fórmula V/VI y Fórmula XXX, así como las Fórmulas I, II, III, IV-A, IV-B, V, VI, VII, VIII, IX y XX expuestas en la siguiente descripción detallada, en el que una composición farmacéutica según la reivindicación 14 es un aspecto de la invención. Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para disminuir la actividad de la proteína que contiene valosina (p97) o disminuir la degradación de un sustrato del sistema proteasómico, especialmente un sustrato de ubiquitina, mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéutica efectiva de la anterior estructura de anillo condensado, más específicamente la estructura de dos anillos condensados descrita anteriormente que tiene pirimidina como uno de los anillos y especialmente más específicamente los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula X y todas las Fórmulas subgenéricas incluidas en la Fórmula X, con un compuesto para uso según la reivindicación 15 que es un aspecto de la invención. Otro aspecto más de la invención se refiere al tratamiento de malas condiciones neoplásicas, cáncer y otras malas condiciones asociadas a p97 mediante la administración a un paciente que lo necesite de la composición farmacéutica anterior, con un compuesto para uso de la reivindicación 16 que es un aspecto de la invención. Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para seleccionar un candidato que inhibirá la proteína que contiene valosina (p97) y para determinar la actividad inhibidora de tales candidatos. El método se aplica in vitro e implica ensayar un estándar positivo que contiene sustrato y una enzima biológica (por ejemplo, p97) y comparar los resultados del ensayo del estándar positivo con los resultados de ensayo producidos a partir de un ensayo experimental con el compuesto candidato, sustrato y la enzima biológica. El sustrato se marca de manera típica para permitir la determinación de si ha estado sometido o no a la acción biológica de la enzima bioactiva. La comparación del resultado estándar con el resultado experimental mostrará si el candidato inhibirá o mejorará la actividad de la enzima bioactiva, mostrará el perfil fisiológico y preferentemente mostrará el grado de inhibición o mejora. Tales métodos y sustratos útiles para determinar el grado de inhibición o mejora de p97 incluyen ensayos, sustratos y protocolos tales como el ensayo de p97 in vitro y el ensayo de p97 celular.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona de experiencia media en la técnica.

45 Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La expresión "alrededor de" tal como se usa aquí, al referirse a un valor numérico o intervalo, permite un grado de variabilidad en el valor o intervalo, por ejemplo, dentro del 10%, o dentro del 5% de un valor establecido o de un límite establecido de un intervalo

Todas las composiciones porcentuales se dan en porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario.

Todos los pesos moleculares promedio de los polímeros son pesos moleculares promedio en peso, a menos que se especifique lo contrario.

5 Tal como se usa aquí, "individual" (como en el sujeto del tratamiento) o "paciente" quiere decir tanto mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos; primates no homínidos, por ejemplo, simios y monos; y no primates, por ejemplo, perros, gatos, ganado vacuno, caballos, ovejas y cabras. Los no mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves. El término "puede" en el contexto de esta solicitud quiere decir "está permitido" o "es capaz de" y es un sinónimo del término "puede". El término "puede", como se usa aquí, no quiere decir posibilidad o casualidad.

10 El término "enfermedad" o "trastorno" o "mal estado" se usan indistintamente, y se usan para referirse a enfermedades o afecciones en las que X desempeña un papel en los mecanismos bioquímicos implicados en la enfermedad o mal estado o sus síntomas tal que se puede conseguir un efecto terapéuticamente beneficioso actuando sobre X. "Actuando sobre" X, o "modulando" X, puede incluir la unión a X y/o la inhibición de la bioactividad de X y/o la regulación alostéricamente de la bioactividad de X in vivo.

15 La expresión "cantidad efectiva", cuando se usa para describir la terapia a un individuo que padece un trastorno, se refiere a la cantidad de un fármaco, agente farmacéutico o compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o un médico clínico. Tales respuestas incluyen, pero no están limitadas a, la mejora, inhibición u otra acción sobre un trastorno, mal estado, enfermedad, infección u otro problema con o en los tejidos del individuo en el que el trastorno, mal estado, enfermedad y similares es activo, en el que dicha inhibición u otra acción ocurre en una extensión suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" quiere decir cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

20 "Sustancialmente" tal como se usa aquí el término quiere decir completamente o casi por completo; por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de un componente o no tiene nada del componente o contiene una cantidad en trazas tal que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad en trazas, o un compuesto es "sustancialmente puro" si hay solo trazas insignificantes de impurezas presentes.

25 "Tratar" o "tratamiento" dentro de presente significado se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno, o curar la enfermedad o trastorno. De manera similar, tal como se usa aquí, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en todo o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o afección, o detiene o ralentiza la progresión o empeoramiento de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es una en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales de los compuestos de la invención.

30 Frases tales como "en condiciones apropiadas para proporcionar" o "en condiciones suficientes para dar" o similares, en el contexto de métodos de síntesis, como se usan aquí se refieren a condiciones de reacción, tales como tiempo, temperatura, disolvente, concentraciones de reactante y similares, que están dentro de experiencia media para que las varíe un experimentador, que proporcionan una cantidad o rendimiento útil de un producto de reacción. No es necesario que el producto de reacción deseado sea el único producto de reacción o que los materiales de partida se consuman por completo, con la condición de que el producto de reacción deseado se pueda aislar o si no usar posteriormente.

35 Por "químicamente factible" se entiende una disposición de unión o un compuesto en el que no se infringen las reglas de estructura orgánica generalmente entendidas; por ejemplo, una estructura dentro de una definición de una reivindicación que contuviera en ciertas situaciones un átomo de carbono pentavalente que no existiría en la naturaleza se entendería que no está dentro de la reivindicación. Las estructuras descritas aquí, en todas sus realizaciones se pretende que incluyan solo estructuras "químicamente viables", y cualquier estructura enumerada que no sea químicamente factible, por ejemplo, en una estructura mostrada con átomos o grupos variables, no se pretende que esté descrita o reivindicada aquí.

40 Un "análogo" de una estructura química, tal como se usa aquí el término, se refiere a una estructura química que conserva una similitud sustancial con la estructura original, aunque puede no derivarse fácilmente sintéticamente de la estructura original. Una estructura química relacionada que se deriva fácilmente sintéticamente de una estructura

química original se denomina "derivado".

Quando se especifica que un sustituyente es un átomo o átomos de identidad especificada, "o un enlace", se hace referencia a una configuración cuando el sustituyente es "un enlace" que los grupos que están inmediatamente adyacentes al sustituyente especificado están directamente conectados entre sí con una configuración de enlace químicamente viable.

Se pretenden todas las formas quirales, diastereómeras, racémicas de una estructura, a menos que esté específicamente indicada una estereoquímica o forma isomérica particular. En varios casos, aunque se describe un estereoisómero individual entre los compuestos reivindicados específicamente, la designación estereoquímica no implica que las formas isoméricas alternativas sean menos preferidas, indeseadas o no reivindicadas. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos que sean evidentes a partir de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como las diastereómeras, así como los isómeros ópticos individuales se pueden aislar o sintetizar para estar sustancialmente libres de sus compañeros enantiómeros o diastereoisómeros, y estos están todos dentro del alcance de la invención.

Tal como se usa aquí, las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en forma de un agente terapéutico eficaz. Solo los compuestos estables se contemplan aquí.

Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos descritos aquí están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" quiere decir que un sustituyente puede recitar otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número puede estar presente en cualquier reivindicación dada. Una persona de experiencia media en la técnica de la química médica y la química orgánica entiende que el número total de tales sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, por ejemplo y sin limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra la diana deseada, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos son un aspecto previsto de la materia descrita. Una persona de experiencia media en la técnica de la química medicinal y orgánica entiende la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una reivindicación de la materia descrita, el número total se debe determinar como se establece anteriormente.

Cuando se cita un grupo, en el que el grupo puede estar presente en más de una sola orientación dentro de una estructura que da como resultado más de una sola estructura molecular, por ejemplo, un grupo carboxamida $C(=O)NR$, se entiende que el grupo puede estar presente en cualquier orientación posible, por ejemplo, $XC(=O)N(R)-Y$ o $X-N(R)C(=O)-Y$, a menos que el contexto limite claramente la orientación del grupo dentro de la estructura molecular.

Cuando se hace referencia a un grupo, por ejemplo, un grupo "alquilo", sin ninguna limitación del número de átomos en el grupo, se entiende que la reivindicación está definida y limitada con respecto al tamaño del grupo alquilo, tanto por definición; es decir, el tamaño (el número de átomos de carbono) que posee un grupo, como un grupo alquilo, es un número finito, menor que el número total de átomos de carbono en el universo y limitado por la comprensión de la persona de experiencia media en cuanto al tamaño del grupo que es razonable para una entidad molecular; como por funcionalidad, es decir, el tamaño del grupo tal como el grupo alquilo está limitado por las propiedades funcionales que el grupo otorga a una molécula que contiene el grupo tal como solubilidad en medios líquidos acuosos u orgánicos. Por lo tanto, una reivindicación que cita un "alquilo" u otro grupo o resto químico es precisa y está limitada, ya que el número de átomos en el grupo no puede ser infinito.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define aquí en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo distinto de hidrógeno. Más particularmente, la expresión "sustituyente químico" se refiere a cualquiera y todos los grupos alifáticos, aromáticos y funcionales enumerados en esta sección que se pueden unir a una molécula orgánica. Un grupo funcional es un resto inorgánico tal como halógeno, sulfato, nitro, amino y similares, así como grupos funcionales monocarbonados tales como carboxilo, carbonilo, carboxamida que son sustituyentes ordinarios y típicos opcionales de moléculas orgánicas. En el contexto de esta invención, la expresión de este término sin indicación de grupos específicos constituye la definición dada anteriormente. La citación de esta expresión en combinación con una citación de Markush de grupos específicos constituye un subgénero de la comprensión transmitida por la definición anterior. El término "sustituyente" generalmente quiere decir cualquier grupo apropiado nombrado a continuación que tiene un final "il", "i" o "o" para designar que está anexado, unido o unido covalentemente a otro resto tal como, pero no limitado a, una estructura aromática. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquiloxi, grupos oxo (carbonilo), grupos carboxilo que incluyen ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en varios otros grupos. Los ejemplos no

limitantes de sustituyentes J que se pueden unir a un átomo de carbono (u otro) sustituido incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, azido, CF₃, OCF₃, R, O (oxo), S (tiono), metilendioxi, etilendioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR, OC(O)R, C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR, N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R', N(R')C(S)R, N(R)C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' en las que R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y en el que el resto basado en carbono puede en sí mismo estar sustituido adicionalmente; por ejemplo, en el que R' puede ser hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde cualquier alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde cualquier alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo o R' puede estar independientemente mono- o multi-sustituido con J; o en el que dos grupos R' unidos a un átomo de nitrógeno o a átomos de nitrógeno adyacentes pueden formar, junto con el átomo o átomos de nitrógeno, un heterociclilo, que puede estar mono- o independientemente multi-sustituido con J.

En varias realizaciones, J puede ser halo, nitro, ciano, OR, NR₂, o R, o es C(O)OR, C(O)NR₂, OC(O)OR, OC(O)NR₂, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)NR₂ o sus análogos tio/tiono. Por "sus análogos de tio/tiono", con respecto a un grupo que contiene un O, se entiende que cualquiera o todos los átomos de O en el grupo pueden ser reemplazados por un átomo de S, por ejemplo, para el grupo C(O)OR, uno de "sus análogos de tio/tiono" incluye C(S)OR, C(O)SR y C(S)SR; por ejemplo, para el grupo OC(O)NR₂, uno de "sus análogos de tio/tiono" incluye SC(O)NR₂, OC(S)NR₂ y SC(S)NR₂; y así sucesivamente.

Cuando un sustituyente es monovalente, tal como, por ejemplo, F o Cl, está unido al átomo que está sustituyendo por un enlace sencillo. Cuando un sustituyente es más que monovalente, tal como O, que es divalente, se puede unir al átomo que está sustituyendo por más de un enlace, es decir, un sustituyente divalente está unido por un doble enlace; por ejemplo, un C sustituido con O forma un grupo carbonilo, C = O, que también se puede escribir como "CO", "C(O)", o "C(=O)", en las que C y O están unidos por un doble enlace. Cuando un átomo de carbono está sustituido con un grupo de oxígeno con doble enlace (=O), el sustituyente de oxígeno se denomina grupo "oxo". Cuando un sustituyente divalente tal como NR está unido doblemente a un átomo de carbono, el grupo C(=NR) resultante se denomina grupo "imino". Cuando un sustituyente divalente tal como S está unido doblemente a un átomo de carbono, el grupo resultante C(=S) se denomina grupo "tiocarbonilo" o "tiono".

Alternativamente, un sustituyente divalente tal como O o S puede estar conectado por dos enlaces sencillos a dos átomos de carbono diferentes. Por ejemplo, O, un sustituyente divalente, se puede unir a cada uno de dos átomos de carbono adyacentes para proporcionar un grupo epóxido, o el O puede formar un grupo éter puente, denominado un grupo "oxi", entre átomos de carbono adyacentes o no adyacentes, por ejemplo puentando los carbonos 1 y 4 de un grupo ciclohexilo para formar un sistema [2.2.1]-oxabicyclo. Además, cualquier sustituyente se puede unir a un átomo de carbono u otro mediante un enlazador, tal como (CH₂)_n o (CR'₂)_n en las que n es 1, 2, 3 o más, y cada R' se selecciona independientemente.

Para todos los sustituyentes, el primer átomo de la fórmula molecular del sustituyente es el átomo que une el sustituyente a su resto correspondiente, por ejemplo, para el grupo funcional, N(R^a)C(O)R^a, el N está unido al resto correspondiente sustituido por este grupo. Si el sustituyente se describe con palabras, tal como la alquenilamina, la frase que termina en "enil" indica el átomo de carbono que une el sustituyente a su resto correspondiente. Para los sustituyentes que muestran un único sitio de unión, tal como ácido carboxílico, ácido sulfónico, fluoro, metilo y similares, la disposición de unión es la disposición esperada. "Sustituyente, grupo o componente alifático" se refiere a cualquier grupo orgánico que no sea aromático. Se incluyen compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos compuestos de carbono, hidrógeno y opcionalmente de oxígeno, nitrógeno, azufre y otros heteroátomos. Este término abarca todos los siguientes grupos orgánicos, excepto los siguientes grupos aromáticos y heteroaromáticos definidos. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no están limitados a, alquilo, alquenilo, alquinilo, grupos correspondientes con heteroátomos, análogos cíclicos, análogos heterocíclicos, versiones ramificadas y lineales y tales grupos opcionalmente sustituidos con grupos funcionales, ya que estos grupos y otros que cumplen esta definición de "alifático" se definen a continuación.

"Sustituyente, grupo o componente aromático" se refiere a cualquiera y todos los grupos aromáticos que incluyen, pero no están limitados a, grupos arilo, aralquilo, heteroalquilarilo, heteroalquiloheteroarilo y heteroarilo. El término "aromático" es general por el hecho de que abarca todos los compuestos que contienen grupos arilo opcionalmente sustituidos con grupos funcionales (todos los grupos de carbono aromático) y todos los compuestos que contienen grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con grupos funcionales (grupos aromáticos de carbono-heteroátomo), ya que estos grupos y otros que cumplen esta definición de "aromático" se definen a continuación.

Tal como se usa aquí, el término "opcionalmente" quiere decir que el sustituyente o cosa correspondiente puede estar presente o no. Incluye ambas posibilidades.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo de C₁-C₁₀). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" quiere decir que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono,

aunque la presente definición también cubre el caso del término "alquilo" en el que no se designa intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo de C₁-C₄. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. El alquilo se une al resto de la molécula mediante un

5 enlace sencillo, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, 1-metiltilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiltilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares.

A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además

10 independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicililo, heterocicilalquilo, heteroarilo o

15 heteroarilalquilo.

"Alquilarilo" se refiere a un radical -(alquil)arilo en el que arilo y alquilo son como se describen en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para arilo y alquilo respectivamente.

"Alquilhetarilo" se refiere a un radical -(alquil)hetarilo en el que hetarilo y alquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para arilo y alquilo respectivamente.

20 "Alquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical -(alquil)heterocicililo en el que alquilo y heterocicloalquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heterocicloalquilo y alquilo respectivamente.

"Alquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical -(alquil)heterocicililo en el que alquilo y heterocicloalquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heterocicloalquilo y alquilo respectivamente.

25 Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y por lo menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un doble enlace, y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo de C₂-C₁₀). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "de 2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 2 a 10 átomos de carbono" quiere decir que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras

30 realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo de C₂-C₅). El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen

40 además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o

45 heteroarilalquilo.

"Alquenil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(alquenil)cicloalquilo en el que alquenilo y cicloalquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para alquenilo y cicloalquilo respectivamente.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un triple enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo de C₂-C₁₀). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico como "de 2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 2 a 10 átomos de carbono" quiere decir que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de

55 carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo de C₂-C₅). El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

- A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquínilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 5 "Alquínil-cicloalquilo" se refiere a un radical $-(alquínil)cicloalquilo$ en el que alquínilo y cicloalquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para alquínilo y cicloalquilo respectivamente.
- "Carboxaldehído" se refiere a un radical $-(C=O)H$.
- "Carboxilo" se refiere a un radical $-(C=O)OH$.
- 15 "Ciano" se refiere a un radical $-CN$.
- "Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno, y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo de C_2-C_{10}). Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "de 3 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 3 a 10 átomos de carbono" quiere decir que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo de C_3-C_8 . En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo de C_3-C_5 . Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, los siguientes restos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodécilo, norbornilo y similares.
- 20 A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Dichos sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocíclico, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.
- 30 "Cicloalquil-alquénilo" se refiere a un radical $-(cicloalquil)alquénilo$ en el que cicloalquilo y heterocicloalquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heterocicloalquilo y cicloalquilo respectivamente.
- "Cicloalquil-heterocicloalquilo" se refiere a un radical $-(cicloalquil)heterociclo$ en el que cicloalquilo y heterocicloalquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heterocicloalquilo y cicloalquilo, respectivamente.
- 40 "Cicloalquil-heteroarilo" se refiere a un radical $-(cicloalquil)heteroarilo$ en el que cicloalquilo y heterocicloalquilo son como se describen en la presente memoria y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heterocicloalquilo y cicloalquilo, respectivamente.
- "Alcoxi" se refiere al grupo $-O$ -alquilo, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y sus combinaciones unido a la estructura original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, alquilo de C_1-C_4 es un grupo alquilo que incluye alquilos tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.
- 45 "Alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, $-O$ -(alquilo sustituido)).
- 50 A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Dichos sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo,
- 55

fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. De este modo, un grupo alcoxicarbonilo de C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo. "Alcoxicarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxicarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi inferior. En algunas realizaciones, alcoxi de C₁-C₄, es un grupo alcoxi que abarca tanto grupos alcoxi de cadena lineal como ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

10 "Alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en el que el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo.

15 A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)-, (heteroalquil)-C(O)- y (heterocicloalquil)-C(O)-, en los que el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas realizaciones, es un radical acilo de C₁-C₁₀ que se refiere al número total de átomos de la cadena o anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxi más el carbono carbonilo del acilo, es decir, otros tres átomos del anillo o cadena más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos del anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de la cadena o anillo.

25 A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, la "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 "Aciloxi" se refiere a un radical R(C=O)O- en el que "R" es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, que son como se describe aquí. En algunas realizaciones, es un radical aciloxi de C₁-C₄ que se refiere al número total de átomos de la cadena o anillo de la porción alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxi más el carbono carbonilo del acilo, es decir, otros tres átomos del anillo o cadena más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los heteroátomos del anillo o cadena contribuyen al número total de átomos de la cadena o anillo.

40 A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, la "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

45 "Amino" o "amina" se refiere a un grupo radical -N(R^a)₂, en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, a menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva. Cuando un grupo -N(R^a)₂ tiene dos R^a distintos de hidrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -N(R^a)₂ se pretende que incluya, pero no está limitado a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

50 A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí.

"Amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos $-NHR^d$ y NR^dR^d , cada uno como se describió anteriormente. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. La persona experta en la técnica está familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

Un ion "amonio" incluye el ion amonio NH_4^+ no sustituido, pero a menos que se diga lo contrario, también incluye cualquier forma de amina protonada o cuaternizada. De este modo, el hidrocioruro de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son ambos iones amonio, y aminas, dentro del presente significado.

"Amida" o "amido" se refiere a un resto químico con fórmula $-C(O)N(R)_2$ o $-NHC(O)R$, en las que R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, es un radical amido o amida de C_1-C_4 , que incluye la carbonilamida en el número total de carbonos en el radical. El R_2 de $-N(R)_2$ de la amida se puede tomar opcionalmente junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes como se describe aquí para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula peptídica unida a un compuesto de Fórmula (I), formando por ello un profármaco. Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos aquí se puede amidificar. Los procedimientos y grupos específicos para preparar tales amidas son conocidos por las personas expertas en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

"Ariolo" se refiere a un radical pi conjugado con seis o diez átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Los radicales bivalentes formados a partir de los derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se nombran como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por retirada de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un el grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos en el anillo).

A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un resto arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes además incluyen independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical (aril)alquilo en el que arilo y alquilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para arilo y alquilo respectivamente.

"Éster" se refiere a un radical químico de fórmula $-COOR$, en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos aquí se puede esterificar. Los procedimientos y grupos específicos para preparar tales ésteres son conocidos por las personas expertas en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo éster está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen adicionalmente independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, -

OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

10 "Sustituyente, grupo o componente funcional" se refiere a un sustituyente capaz de presentar funcionalidad tal como hidroxilo, éster, amida, amina, enamina, halógeno, ciano, tio, azufre oxidado, grupos nitrógeno o fósforo, alcoxi, olefínico, aldehído, cetona, ácido carboxílico, anhídrido, uretano, urea, imina, amidina, hidroxilimina, hidroxilamina, nitrilo, organometálico y cualquier otro grupo capaz de mostrar interacción dipolar y/o reactividad. Véase Basic Principles of Organic Chemistry, Roberts & Casario, WA Benjamin, editorial New York, NY 1965, Capítulo 10. Los ejemplos adicionales incluyen hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones.

"Halo", "haluro", o alternativamente, "halógeno" quiere decir fluoro, cloro, bromo, yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalquino", y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo, alqueno, alquino y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con sus combinaciones. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

25 "Heteroalquil" "heteroalqueno" y "heteroalquino" incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos y que tienen uno o más átomos de la cadena principal seleccionados de un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o sus combinaciones. Se puede dar un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo de C₁-C₄ que se refiere a la longitud de la cadena en total, que en este ejemplo tiene 4 átomos de longitud. Por ejemplo, un radical -CH₂OCH₂CH₃ se denomina heteroalquilo de "C₄", que incluye el heteroátomo central en la descripción de la longitud de la cadena de átomos. La conexión con el resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o de un carbono en la cadena de heteroalquilo.

35 Un grupo heteroalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tio, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

40 "Heteroalquilarilo" se refiere a un radical -(heteroalquilo)arilo en el que heteroalquilo y arilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heteroalquilo y arilo, respectivamente.

"Heteroalquilheteroarilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)heteroarilo en el que heteroalquilo y heteroarilo son como se describen en la presente memoria y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heteroalquilo y heteroarilo, respectivamente.

45 "Heteroalquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)heterocicloalquilo en el que heteroalquilo y heteroarilo son como se describen aquí y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heteroalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

50 "Heteroalquilcicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)cicloalquilo en el que heteroalquilo y cicloalquilo son como se describen en la presente memoria y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes apropiados para heteroalquilo y cicloalquilo respectivamente.

55 "Heteroarilo" se refiere a un radical aromático de 5, 6 o 10 miembros (por ejemplo, heteroarilo de C₅-C₁₃) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico se refiere a cada número entero en el intervalo dado. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que por lo menos uno de los átomos de la cadena principal del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede ser condensado o no condensado. El (los) heteroátomo (s) en el radical heteroarilo está (s) opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de

los) anillo(s). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no están limitados a, adeninilo, azabenzimidazolilo, azaindolilo, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazano, benzotiazolilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazano, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirano, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tianaftalenilo, tiapirano, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y grupos tiofenilo (es decir, tienilo), xantinilo, guaninilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen pero no están limitados a fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluoreno, xantenilo, isoindano, benzhidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidrobenczo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo) y similares.

A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un resto heterarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen además independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

"Heterociclilo" se refiere a cualquier resto monocíclico o policíclico que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa aquí, los restos heterociclilo pueden ser aromáticos o no aromáticos.

A menos que se diga lo contrario, los restos heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen adicionalmente independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es

1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Heteroarilalquilo" se refiere a un resto que tiene un resto arilo, como se describe aquí, conectado a un resto alquilenos, como se describe aquí, en el que la conexión al resto de la molécula es a través del grupo alquilenos.

"Heterocicliclilalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 5, 6 o 10 miembros que tiene de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está parcial o totalmente saturado. El heterocicloalquilo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

A menos que se diga lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente. Tales sustituyentes incluyen adicionalmente independientemente: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en la que t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en la que t es 1 o 2), o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heterocicliclilalquilo" también incluye sistemas de anillo bicíclico en los que un anillo no aromático, usualmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene por lo menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden por lo menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, generalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y no es aromático.

La expresión "perfluoroalquilo de (C_x-C_y) ", en la que $x < y$, quiere decir un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquilo de C_1-C_6 , más preferido es -perfluoroalquilo de C_1-C_3 , el más preferido es $-CF_3$.

La expresión "perfluoroalquilenos de (C_x-C_y) ", en la que $x < y$, quiere decir un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquilenos de C_1-C_6 , más preferido es -perfluoroalquilenos de C_1-C_3 , el más preferido es $-CF_2$.

"Sulfanilo" se refiere a los grupos: $-S$ -(alquilo opcionalmente sustituido), $-S$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-S$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido) y $-S$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfinilo" se refiere a los grupos: $-S(O)-H$, $-S(O)$ -(alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O)$ -(amino opcionalmente sustituido)- $S(O)$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-S(O)$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido) y $-S(O)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonilo" se refiere a los grupos: $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)$ -(alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(amino opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(arilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido) y $-S(O_2)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere a un radical $-S(=O)_2-NRR$, en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). Los grupos R en $-NRR$ del radical $-S(=O)_2-NRR$ se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunas realizaciones, es un sulfonamido de C_1-C_{10} , en el que cada R en sulfonamido contiene 1 carbono, 2 carbonos, 3 carbonos o 4 carbonos en total. Un grupo sulfonamido está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.

"Sulfoxilo" se refiere a un radical $-S(=O)_2OH$.

"Sulfonato" se refiere a un radical $-S(=O)_2-OR$, en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de

carbono). Un grupo sulfonato está opcionalmente sustituido en R por uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.

"Azido" se refiere a un grupo N_3 . Una "azida" puede ser una azida orgánica o puede ser una sal del anión azida (N_3^-). El término "nitro" se refiere a un grupo NO_2 unido a un resto orgánico. El término "nitroso" se refiere a un grupo NO unido a un resto orgánico. El término nitrato se refiere a un grupo ONO_2 unido a un resto orgánico o a una sal del anión nitrado (NO_3^-).

"Uretano" ("carbamoilo" o "carbamilo") incluye grupos N- y O-uretano, es decir, grupos $-NRC(O)OR$ y $-OC(O)NR_2$, respectivamente.

"Sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos $-SO_2NR_2$ y $-NRSO_2R$, respectivamente. Los grupos sulfonamida por lo tanto incluyen, pero no están limitados a, grupos sulfamoilo ($-SO_2NH_2$). Se entiende que una estructura de organosulfuro representada por la fórmula $-S(O)(NR)$ se refiere a una sulfoximina, en la que tanto el oxígeno como los átomos de nitrógeno están unidos al átomo de azufre, que también está unido a dos átomos de carbono.

"Amidina" o "amidino" incluyen grupos de fórmula $-C(NR)NR_2$. Típicamente, un grupo amidino es $-C(NH)NH_2$.

"Guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula $-NRC(NR)NR_2$. Típicamente, un grupo guanidino es $-NHC(NH)NH_2$.

Una "sal" como es bien sabido en la técnica incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes tales como cationes metálicos, por ejemplo, sodio, potasio y similares; con sales de amonio tales como NH_4^+ o los cationes de diversas aminas, que incluyen sales de tetraalquilamonio tales como tetrametilamonio u otros cationes tales como trimetilsulfonio y similares. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ion que ha sido aprobado para el consumo humano y generalmente no es tóxico, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "ion híbrido" es una sal interna tal que se puede formar en una molécula que tiene por lo menos dos grupos ionizables, uno formando un anión y el otro un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, los aminoácidos tales como la glicina pueden existir en una forma de ion híbrido. Un "ion híbrido" es una sal dentro del presente significado. Los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de sales. El término "sales" abarca sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la invención. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente inaceptables pueden, no obstante, poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tal como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la invención.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable apropiadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de ácidos orgánicos de tipo alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, rifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, alginico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactérico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos. Las sales representativas incluyen hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilito, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilito, glucoheptonato, lactobionato, sales de laurilsulfonato y sales de aminoácido, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1 - 19).

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos y de metales de transición tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas preparadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente inaceptables generalmente no son útiles como medicamentos, tales sales pueden ser útiles, por ejemplo, como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, en su purificación por recristalización. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente según la Fórmula (I) haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto según con la Fórmula (I). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base inorgánicos u orgánicos no tóxicas, véase, por ejemplo, Lit et al., Salt Selection

for Basic Drugs (1986), Int. J. Pharm., 33, 201-217.

Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, tales como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Tal como se usa aquí el término, un "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en disolución acuosa, aunque puede estar hidratado, no es un hidrato tal como se usa aquí el término.

Un "solvato" es una composición similar, excepto que un disolvente distinto al agua reemplaza al agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un "alcoholato", que de nuevo puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Tal como se usa aquí el término, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en disolución en un disolvente, aunque se puede solvatar, no es un solvato tal como se usa aquí el término.

Un "profármaco" como es bien conocido en la técnica es una sustancia que se puede administrar a un paciente en el que la sustancia se convierte in vivo mediante la acción de compuestos bioquímicos en el cuerpo del paciente, tales como enzimas, en el ingrediente farmacéutico activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos ácido carboxílico, que se pueden hidrolizar mediante esterasas endógenas que se encuentran en el flujo sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco apropiados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las afirmaciones de que X es bromo y cloro están completamente descritas. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe por ello en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos de Markush. De este modo, por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones para X que es bromo e Y que es metilo están completamente descritas.

Si el valor de una variable que es necesariamente un número entero, por ejemplo, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo o el número de sustituyentes en un anillo, se describe como un intervalo, por ejemplo, 0-4, lo que se quiere decir es que el valor puede ser cualquier número entero entre 0 y 4 inclusive, es decir, 0, 1, 2, 3 o 4.

En varias realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, tal como se usan en los métodos de la invención, puede ser uno cualquiera de cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

En varias realizaciones, se proporciona un compuesto como se muestra en cualquiera de los Ejemplos, o entre los compuestos ejemplares. Se pueden aplicar condiciones a cualquiera de las categorías o realizaciones descritas en las que una cualquiera o más de las otras realizaciones o especies descritas anteriormente se pueden excluir de tales categorías o realizaciones. La expresión "grupo protector de amino" o "N protegido" cuando se usa aquí se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino de reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis y que se pueden retirar posteriormente para revelar la amina. Los grupos protectores de amino usados comúnmente se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999). Los grupos protectores de amino incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos alcoxi- o ariloxi-carbonilo (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de amino también incluyen grupos protectores de amino cíclicos tales como ftaloilo y ditiosuccinimidilo, que incorporan el nitrógeno amino a un heterociclo. Típicamente, los grupos protectores de amino incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, Alloc, Teoc, bencilo, Fmoc, Boc y Cbz. Está dentro de la experiencia del profesional medio seleccionar y usar el grupo protector de amino apropiado para la tarea sintética en cuestión.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" o "O protegido" como se usa aquí se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo OH de reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos y que se pueden retirar posteriormente para revelar el hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo usados comúnmente se describen en

Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999). Los grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos aciloxi (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Está dentro de la experiencia del profesional medio seleccionar y usar el grupo protector de hidroxilo apropiado para la tarea sintética en cuestión.

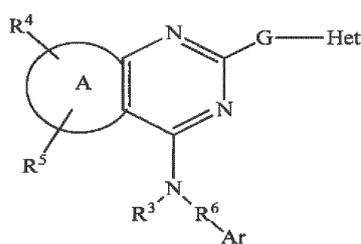
En varios lugares en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y gamas. Por ejemplo, la expresión "alquilo de C₁-C₆" está específicamente destinada a revelar individualmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, etc. Para un número calificado por la expresión "alrededor de", una variación del 2%, 5%, 10% o incluso 20% está dentro del ámbito del número calificado.

Se usan abreviaturas estándar para grupos químicos tales como las que son bien conocidas en la técnica; por ejemplo, Me = metilo, Et = etilo, i-Pr = isopropilo, Bu = butilo, t-Bu = terc-butilo, Ph = fenilo, Bn = bencilo, Ac = acetilo, Bz = benzoilo y similares.

Compuestos

La invención se refiere a compuestos que inhiben la ATPasa asociada a una variedad de actividades (AAA), teniendo la ATPasa el nombre descriptivo de proteína que contiene valosina, también conocida como p97, así como métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que se beneficiaría con la inhibición de la p97. Los compuestos que son realizaciones de la invención son estructuras de dos anillos condensados que tienen pirimidina como uno de los anillos y un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros saturado, insaturado o aromático como el otro anillo (anillo A). El anillo A puede ser un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros. En los compuestos de la invención el anillo A es un anillo de 5 ó 6 miembros. Los compuestos que son realizaciones de la descripción son también estructuras de quinazolina.

La estructura de dos anillos está constituida por un compuesto de pirimidina condensada de Fórmula X:

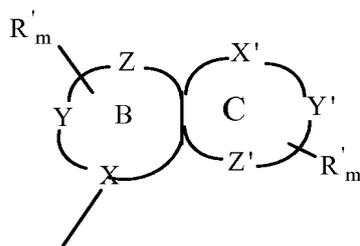


Fórmula X

en la que los grupos variables son como se definen aquí. Las descripciones del anillo A, el componente Ar, el componente G, el componente Het y de R¹ a R⁶ se dan anteriormente en el Sumario de la invención, y en las Reivindicaciones.

Las realizaciones ejemplares del anillo A incluyen un anillo benzo, un anillo de ciclohexadieno, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclopentadieno, un anillo de ciclopenteno, un anillo de ciclopentano o un anillo de heterociclo. Las realizaciones ejemplares del anillo de heterociclo incluyen un anillo de piridino, un anillo de pirimidino, un anillo de pirazidino, un tiapiperidino, un morfolino, un anillo de pirrolo, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de oxazolo, un anillo de tiazolo o cualquier isómero saturado, parcialmente insaturado o posicional de cualquiera de los anillos de heterociclo.

La característica del Het de fórmula X incluye los dos anillos condensados B y C de Formula XXX



Fórmula XXX

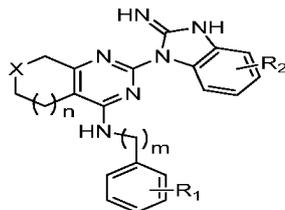
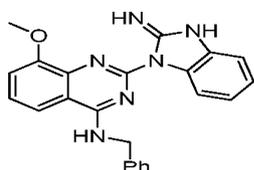
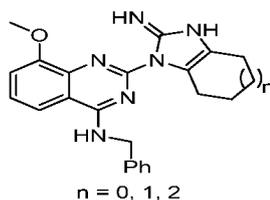
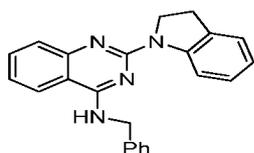
El anillo B es un anillo alifático o aromático de cinco miembros. El anillo C es un anillo alifático o aromático de cinco o seis miembros. El símbolo X es nitrógeno o carbono y es el átomo al que el grupo G está unido covalentemente. Los símbolos Y, Z, X', Y' y Z' están cada uno independientemente ausentes o se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada uno de los anillos B y C está sustituido con cero, uno, dos o tres grupos R'. Cada grupo R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en un componente alifático, un componente funcional y un componente aromático. El símbolo m es 0 o un número entero de 1 a 3.

Las realizaciones de los anillos B y C del resto Het de Fórmula XXX incluyen indolilo, indolinilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piridinopirrolilo, piridinotiofenilo, piridinofuranilo, piridinoimidazolilo, piridinotiazolilo, piridinoxazolilo, pirimidinopirrolilo, pirimidinotiofenilo, pirimidinofuranilo, pirimidinoimidazolilo, pirimidinotiazolilo, pirimidinoxazolilo, pirazolinopirrolilo, pirazolinotiofenilo, pirazolinofuranilo, pirazolinoimidazolilo, pirazolinotiazolilo, pirazolinooxazolilo, tiofenopirrolilo, tiofenotiofenilo, tiofenofuranilo, tiofenoimidazolilo, tiofenotiazolilo, tiofenooxazolilo, pirrolopirrolilo, pirrolotiofenilo, pirrolofuranilo, pirroloimidazolilo, pirrolotiazolilo, pirrolooxazolilo, furanopirrolilo, furanotiofenilo, furanilo furano, furanoimidazolilo, furanotiazolilo, furanooxazolilo o una de sus versiones parcialmente saturada o una de sus versiones sustituida en las que de uno a tres sustituyentes están unidos a cada anillo, siendo los sustituyentes un componente alifático, un componente funcional o un componente aromático.

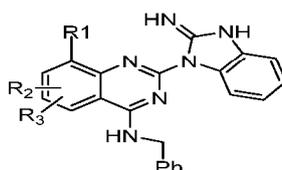
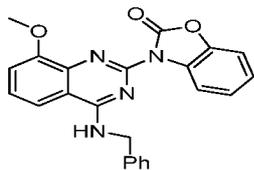
Se aplican condiciones al Het de Fórmula X. Cuando Z es nitrógeno, Z se encuentra en cualquier unión entre los anillos B y C o en otra posición del anillo B, el número total de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno en los anillos B y C no es mayor que 4, el número total de átomos de oxígeno es 0 o 1, el número total de átomos de azufre es 0 o 1. Cuando el anillo A es benzo o un grupo benzo metoxi-sustituido, el anillo Het no es indolinilo no sustituido, benzoxazol-2-ona no sustituida, 2-aminobenzimidazol no sustituido, 5,6-dimetil-2-aminobenzimidazol, benzimidazol no sustituido o un 2-aminoimidazol no sustituido condensado a un anillo de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano no sustituido. Cuando el anillo A es un anillo de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano no sustituido que contiene un oxígeno en el anillo, un anillo de aminometil, un anillo de aminoetilo o un resto de anillo de aminofenilo, el anillo de Het no es un 2-aminobenzimidazol sin sustituyente o con un sustituyente metilo, fluoro, cloro, bromo o metoxilo.

En particular, las exclusiones o condiciones para la Fórmula X incluyen cualquiera de los compuestos que se muestran en la Tabla I.

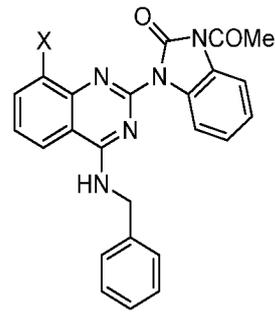
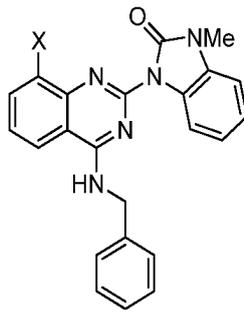
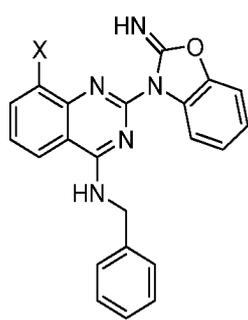
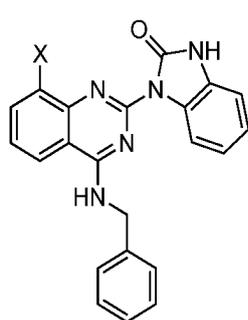
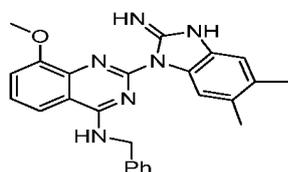
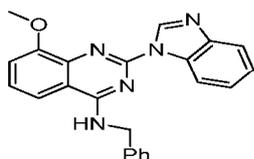
Tabla I



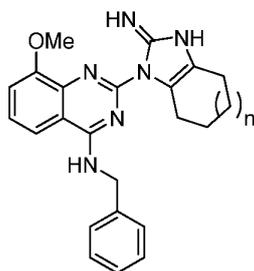
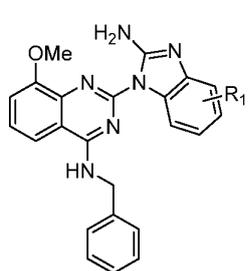
R1, R2 = H, Me, F, Cl, Br, OMe
 $n = -1, 0, 1, 2$; $m = 1, 2, 3$
 X = O NMe, NEt, NPh



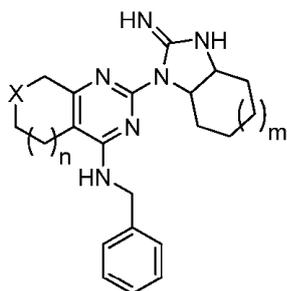
R1, R2, R3 pueden ser cada uno independientemente
 H, A(CH₂)_nCH₃, A(CH₂)_nX en las que $n = 0-5$
 A = O, S, NH; X es heteroarilo, O (alquilo), S (alquilo),
 O(alquilo)₂, S(alquilo)₂



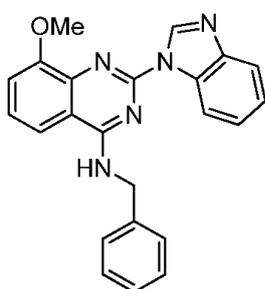
En las cuatro fórmulas anteriores, X es 8-OMe, 8-OH, 8-Ph, 8-OCH₂CH₂OH, 8-OCH₂CH₂NEt₂, 8-p-OMePh y 8-OCH₂CH₂OMe



En las dos fórmulas anteriores, R₁ es 5,6-dimetilo (fórmula izquierda) y n es 0, 1 o 2 (fórmula derecha).

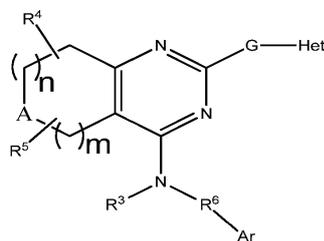


En esta fórmula, n se selecciona de -1, 0, 1 y 2 y m se selecciona de 0, 1 y 2; X se selecciona de CH₂, O, NMe, NEt y NPh. El compuesto final es

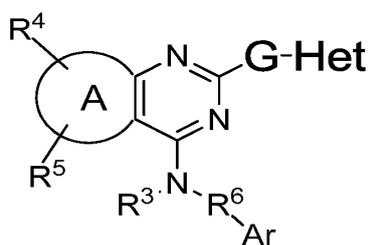


5

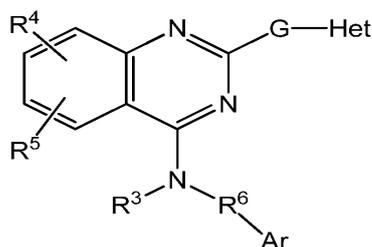
Las realizaciones preferidas de la Fórmula X incluyen los compuestos de pirimidina condensada de fórmulas VII, VIII y IX.



Fórmula VII



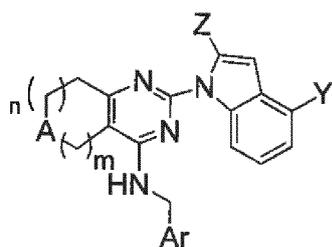
Fórmula VIII



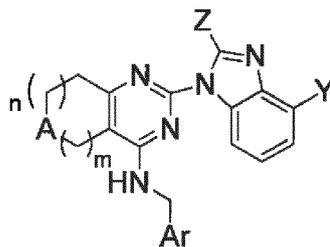
Fórmula IX

- 10 La pirimidina condensada de Fórmula VII y la pirimidina condensada de Fórmula VIII no se solapan porque el anillo A de Fórmula VIII contiene por lo menos un carbono insaturado además de los dos carbonos de la condensación del anillo. El anillo A de la pirimidina condensada de Fórmula VIII contiene carbonos saturados y heteroátomos saturados opcionales distintos de los dos carbonos de la condensación del anillo. Para la pirimidina condensada preferida de Fórmula VII A es O, S, NR⁷, CH₂; G es un enlace, NR¹, O o (CR¹R²)_q; R¹, R² y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono de longitud; m es cero o un número entero de 1 a 3; n es cero o un número entero de 1 a 3; la suma de m + n no es más de 4 y no menos de 1; q es un número entero de 1 a 4. R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando cada componente sustituido con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos. R⁴ y R⁵ están cada uno independientemente unidos a carbono y se seleccionan cada uno
- 15

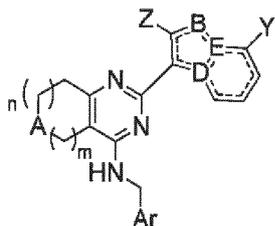
- independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático y una de sus combinaciones. R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alquenilo de 2 a 4 carbonos. Ar es un componente aromático no sustituido o sustituido. Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones; y con la condición de que el anillo Het no sea un 2-aminobenzamidazol no sustituido o un 2-aminobenzamidazol con un sustituyente metilo, flúor, cloro, bromo o metoxilo.
- 5
- 10 Para la pirimidina condensada preferida de Fórmula VIII, el anillo A es un anillo de cinco, seis o siete miembros insaturado o aromático que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando el nitrógeno está presente en el anillo A, el nitrógeno está unido o unido con enlace sencillo o doble a átomos adyacentes. Cuando el oxígeno y/o el azufre están presentes en el anillo A, el oxígeno y/o el azufre se unen con enlace sencillo a los átomos adyacentes. Hay por lo menos un carbono
- 15 insaturado en el anillo A además de los carbonos de doble enlace de la condensación del anillo bicíclico, y los átomos del anillo A están unidos de acuerdo con los requisitos de la valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos del anillo A. La variable G es un enlace, NR^1 , O o $(CR^1R^2)_q$; R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono de longitud; q es un número entero de 1 a 4. R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando cada componente sustituido con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos. R^4 y R^5 están cada uno independientemente unidos a carbono o nitrógeno y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático y una de sus combinaciones. R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alquenilo de 2 a 4 carbonos. Ar es un componente aromático no sustituido o sustituido. Het es un anillo
- 20 bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones.
- 25
- 30 Para la pirimidina condensada preferida de Fórmula IX (quinazolina), G es un enlace, NR^1 , O o $(CR^1R^2)_q$; R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono de longitud; q es un número entero de 1 a 4. R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando cada componente sustituido con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos. R^4 y R^5 están cada uno independientemente unidos a carbono o nitrógeno y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático, un componente funcional, un
- 35 componente aromático y una de sus combinaciones. R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alquenilo de 2 a 4 carbonos. Ar es un componente aromático no sustituido o sustituido. Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones. Se aplica una condición de que el anillo Het no es indolinilo no sustituido, benzoxazol-2-ona no sustituida, 2-aminobencimidazol no sustituido, 5,6-dimetil-2-aminobenzamidazol, bencimidazol no sustituido o un 2-aminoimidazol no sustituido condensado con un anillo de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano no sustituido.
- 40
- 45 Los compuestos de pirimidina condensada especialmente preferidos están representados por las Fórmulas I, IIA, IIB, III, IV A, IVB, V y VI, de los que los compuestos de Fórmula I según la reivindicación 1 son compuestos según la invención



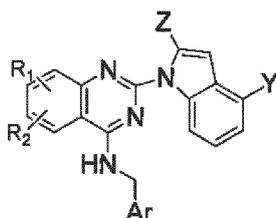
Fórmula I



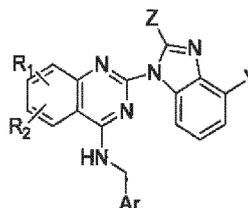
Fórmula IIA



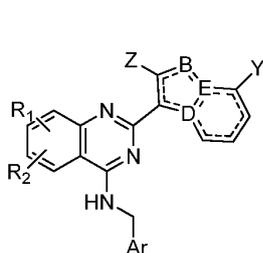
Fórmula IIB



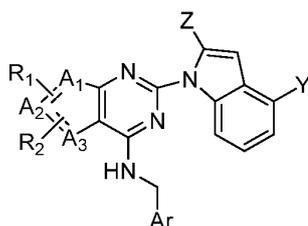
Fórmula III



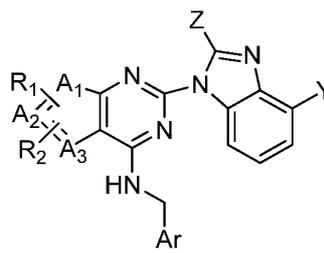
Fórmula IVA



Fórmula IVB



Fórmula V



Fórmula VI

5 Para las Fórmulas I, IIA y IIB, A es CH₂, NR¹, O o S; m es un número entero de 1-3; n es 0 o un número entero de 1-2; la suma de m + n no es mayor que 4 y no menos de 1.

10 Para la Fórmula I, Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, R^c, OR^c, CN, CO₂H, CON(R^c)₂, C(NR^c)N(R^c)₂, SO₂N(R^c)₂ y SO₂R^c en el que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones. En otras palabras, estos grupos constituyen Y cuando el sustituyente en 2 del anillo de pirimidina de fórmula I es un resto indol. Para las Fórmulas IIA y IIB, Y es el mismo excepto que se excluyen halógeno, R^c y OR^c. En otras palabras, estos grupos de Y a excepción de halógeno, R^c y OR^c constituyen Y cuando el sustituyente en 2 del anillo de pirimidina de Fórmula II es un resto de bencimidazol.

15 Para las Fórmulas I, IIA y IIB, Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo de 1 a 4 carbonos sustituido y alcoxi de 1 a 4 carbonos sustituido; en las que el grupo alquilo sustituido está sustituido con OR^a, SR^a, OC(O)R^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_iR_a, S(O)_iOR^a, S(O)_iN(R^a)₂, R^aN(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y, el grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b, R^b, OC(O)R^b, N(R^b)₂, C(O)R^b, C(O)OR^b, OC(O)N(R^b)₂, C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(O)OR^b, N(R^b)C(O)R^b, N(R^b)C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(NR^b)N(R^b)₂, N(R^b)S(O)_iR^b, S(O)_iOR^b, S(O)_iN(R^b)₂, R^bN(R^b)₂ o PO₃(R^b)₂ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones.

25 Para las Fórmulas I, IIA y IIB, R¹ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos no sustituido, alquilo de 1 a 4 carbonos sustituido y -C(O)R^d; en las que el alquilo sustituido está sustituido con OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, -OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_iR, S(O)_iOR^d, S(O)_iN(R^d)₂, R^dN(R^d)₂ o PO₃(R^d)₂; y en las que cada R^d se selecciona

independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones; cada t se selecciona independientemente de un número entero de 1 o 2.

Para la Fórmula IIB, B es CH₂, CH, C=O, N u O; D y E se seleccionan cada uno independientemente de C o N.

- 5 Para todas las Fórmulas I, IIA, IIB, III, IVA, IVB, V y VI, Ar es un componente aromático no sustituido o sustituido.

Para las Fórmulas III, IVA, IVB, V y VI, los sustituyentes Y y Z son los mismos que los dados para las Fórmulas I y II, con tal de que cuando el sustituyente en 2 del anillo de pirimidina de cada una de estas fórmulas sea un resto de bencimidazol, se aplica la exclusión para Y dada para la Fórmula II. Para estas Fórmulas, los sustituyentes R₁, R₂ así como las designaciones para A₁, A₂, A₃, B, D y E tienen las siguientes designaciones.

- 10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, -OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂, (CH₂)_tN(R^d)₂, PO₃(R^d)₂ y C(O)R^d; y en las que cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones

- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, -N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂, (CH₂)_tN(R^d)₂ y PO₃(R^d)₂ en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones. Cada t se selecciona independientemente del grupo de números enteros de 1 y 2.

Uno de A₁, A₂ y A₃ es CH o CH₂; uno de A₁, A₂ y A₃ es N, NH o S; uno de A₁, A₂ y A₃ es N, NH, O o S; y A₁, A₂ y A₃ están unidos entre sí y a los carbonos del anillo de pirimidina de acuerdo con los requisitos de la valencia del enlace de las identidades moleculares de A₁, A₂ y A₃; o,

- 25 Dos de A₁, A₂ y A₃ son CH; y uno de A₁, A₂ y A₃ es N, NH, O o S; y A₁, A₂ y A₃ están unidos entre sí y a los carbonos del anillo de pirimidina de acuerdo con los requisitos de la valencia del enlace de las identidades moleculares de A₁, A₂ y A₃.

B es CH₂, CH, C=O, N u O;

D y E se seleccionan cada uno independientemente de C o N;

- 30 Los sustituyentes Y y Z especialmente preferidos para las Fórmulas I, IIA, IIB, III, IVA, IVB, V y VI incluyen los siguientes grupos. Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilenilcarboxamida, N,N-dialquilenilcarboxamida, N-alquilenilsulfonamida, N,N-dialquilenilsulfonamida, en los que el grupo alquilenilo es -(CH₂)_n- de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 a 4 carbonos. Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropidimida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en los que el grupo alquilenilo es -(CH₂)_n- de uno a seis carbonos.

Para cada una de las Fórmulas I, IIA y IIB, se prefiere que A sea CH₂. A también se prefiere que sea NR¹. A también se prefiere que sea O.

- 45 Para todas las Fórmulas I, IIS, IIB, III, IVA, IVB, V y VI preferidas, el componente aromático puede ser arilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroarilo y heteroarilo, en las que el componente aromático es un grupo policíclico de anillo condensado o monocíclico con por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones conjugados. Los grupos más preferidos para el componente aromático para todas las Fórmulas anteriores incluyen fenilo, naftilo, bencilo, etilfenilo, piridilo, pirimidinilo, purinilo, metilenilpiridilo, metilenilpirimidinilo, etilenilpiridilo, etilenilpirimidinilo, etilenilpurinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, trifluorometilfenilo o trifluorometilbencilo.

- 55 Los grupos más preferidos del componente aromático pueden estar sustituidos con un componente funcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a, -S(O)_tOR^a, -S(O)_tN(R^a)₂, -R^a(N(R^a)₂, PO₃(R^a)₂ y cualquiera de

OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en la que t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en la que t es 1 o 2), -R^a-N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterociclicilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones.

Los sustituyentes del anillo pirimidina condensada, el resto Het, R³-R⁶ y R' así como los sustituyentes del esqueleto de quinazolina, QH, AH, R¹⁰ y R¹¹ también pueden ser un componente aromático como se define anteriormente.

Cada componente aromático de todas las Fórmulas VII, VIII, IX, X y XX preferentemente se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heteroalquilarilo, heteroalquilheteroarilo y heteroarilo, en el que el componente aromático es un grupo policíclico de anillo condensado o monocíclico con por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones conjugados. El componente aromático puede ser en parte alifático y en parte conjugado olefínicamente o puede ser completamente aromático. Las realizaciones a modo de ejemplo del componente aromático incluyen las descritas anteriormente en la sección de Definiciones. Las realizaciones preferidas incluyen fenilo, naftilo, bencilo, etilfenilo, piridilo, pirimidinilo, purinilo, metililpiridilo, metililpirimidinilo, metililpurinilo, etililpiridilo, etililpirimidinilo, etililpurinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, trifluorometilfenilo y trifluorometilbencilo.

El componente aromático puede estar opcionalmente sustituido con un grupo J seleccionado de un alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^a-N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclalquilo, arilo, aralquilo, heterociclicilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones, F, Cl, Br, I, OR", OC(O)N(R")₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, azido, CF₃, OCF₃, R", O (oxo), S (tiono), metilendioxi, etilendioxi, N(R")₂, SR", SOR", SO₂R", SO₂N(R")₂, SO₃R", C(O)R", C(O)C(O)R", C(O)CH₂C(O)R", C(S)R', C(O)OR", OC(O)R", C(O)N(R")₂, OC(O)N(R")₂, C(S)N(R")₂, (CH₂)₀₋₂N(R")C(O)R", (CH₂)₀₋₂N(R")N(R")₂, N(R")₂, N(R")C(O)R", N(R")₂C(O)OR", N(R")₂CON(R")₂, N(R")₂C(NR")N(R")₂, N(R")SO₂R", N(R")SO₂N(R")₂, N(R")C(O)OR", N(R")C(O)R", N(R")C(S)R", N(R")C(O)N(R")₂, N(R")C(S)N(R")₂, N(COR")COR", N(OR")R", C(=NH)N(R")₂, C(O)N(OR")R", o C(=NOR")R" en las que R" puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono que incluye alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclicilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en el que cualquier alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclicilo, heteroarilo o heteroarilalquilo o R" está opcionalmente e independientemente mono- o multi-sustituido con J; o en las que dos grupos R" unidos a un átomo de nitrógeno o a átomos de nitrógeno adyacentes junto con el átomo de nitrógeno o átomos opcionalmente formar un heterociclicilo, que opcionalmente está independientemente mono- o multi-sustituido con J.

Las realizaciones de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmulas I, II, III, IV-A, IV-B, V y VI incluyen los compuestos específicos nombrados en las siguientes Tablas. Las tablas están coordinadas con las fórmulas individuales preferidas I, II, III, IV-A, IV-B, V y VI. Todos los compuestos de pirimidina condensada de estas tablas se han sintetizado y demuestran una actividad biológica apropiada en uno o más ensayos biológicos descritos aquí. No todos los compuestos de pirimidina condensada de estas tablas se enumeran en la Tabla III de BioAssay. Los compuestos enumerados en la Tabla III se refieren a los compuestos de las Tablas Sintetizadas de acuerdo con sus nombres de la IUPAC.

Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula I incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

2-[5-(aminometil)-4H-pirrol-2-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

{1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol;

N-bencil-2-[2-(metoximetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-{2-[(metilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;

- ({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
 4-N-bencil-2-N-[1-(1H-indol-2-il)etil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,4-diamina;
- 5 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina
- 10 N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-enamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 15 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
 ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 20 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carboxamida;
 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
- 25 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N-etil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 30 N-(2-aminoetil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;

- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
- 10 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-{2-metil-4-[(morfolin-4-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidina-4-amina;
 N-bencil-2-{2-metil-4-[(piperazin-1-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-(2-aminoetil)-1-4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metilo-1H-indol-4-carboxamida;
- 15 Ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboximidamida;
- 20 N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-[(4-fluorofenil)metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-(4-[(2-fluorofenil)metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidina-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
- 25 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-(4-[(3-fluorofenil)metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,8H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 30 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]etan-1-ona;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-[(4-fluorofenil)metil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

- N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol;
 1-{1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}etan-1-ol;
 N-bencil-2-[2-(metoximetil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 ({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
- 10 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 carbamato de {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metilo;
 N-bencil-2-(2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 15 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-6-carbonitrilo;
 N-bencil-2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-6-metil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(propan-2-il)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 20 N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;
 N-bencil-2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-6-etil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 25 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-propil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-ol;
 1-[4-(bencilamino)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 30 N-bencil-2-[2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-6-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-in-1-ona;
 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-en-1-ona;
- 35 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carbaldehído;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-il}acetamida);
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;

- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[6-(2-aminoacetil)-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-4-(bencilamino)-6-(2-metoxiacetil)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- 10 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 15 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo;
 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]etan-1-ona;
 4-(bencilamino)-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-8-oxo-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 20 1-[2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]etan-1-ona;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-7-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 25 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etan-1-ona.

Los siguientes compuestos son ejemplos adicionales de fórmula I distintos de los ya sintetizados que también son especies preferidas que se pueden preparar mediante la metodología descrita aquí:

- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 30 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-6-metil-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[6-acetil-4-(bencilamino)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida.

Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula II incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

- 2-[2-(aminometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 {1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol;
- 5 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-1-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil)acetamida;
 ({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo}metil)urea;
 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- 10 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 15 ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico;
 N-bencil-2-(2-etoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol;
- 20 carbamato de 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo;
 {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}urea;
 N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida.
- 25 Los siguientes compuestos son ejemplos adicionales de fórmula II distintos de los ya sintetizados que también son especies preferidas que se pueden preparar mediante la metodología descrita aquí:
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5H, 7H, 8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida
 2-amino-1[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
 2-amino-1-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 30 2-amino-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida.
- Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula III incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidínica condensada han sido sintetizados.
- 35 8-(aminometil)-N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-3-il)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;

- N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 5 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-8-carbonitrilo;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-enamida;
 10 (2E)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}prop-2-enenitrilo;
 (2Z)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}-2-cianoprop-2-enamida;
 (2E)-3-{3-[(2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-8-metoxiquinazolin-4-il)amino]metil}fenil}prop-2-enenitrilo;
 (2Z)-3-{3-[(2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-8-metoxiquinazolin-4-il)amino]metil}fenil}-2-cianoprop-2-enamida;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-({3-[(E)-2-(bencenosulfonil)etenil]fenil}metil)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 15 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-({3-[(E)-2-metanosulfoniletenil]fenil}metil)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(E)-2-metanosulfoniletenil]-1H-indol-1-il}-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 2-{2-[(E)-2-(bencenosulfonil)etenil]-1H-indol-1-il}-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 20 (2Z)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}prop-2-enenitrilo;
 3-[(2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-8-metoxiquinazolin-4-il)amino]metil]benzonitrilo;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina
 {1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol;
 N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 25 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]quinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 ({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 30 N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
 1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-8-metoxi-quinazolin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida.
- Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula IV-A incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos están identificados por su nombre de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.
- 2-[2-(aminometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;

2-[2-(1-aminoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-8-(2-N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

N-bencil-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il) quinazolin-4-amina;

N-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}acetamida;

5 N-[(4-fluorofenil)metil]-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;

N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

{1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi) quinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol;

2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi) quinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida.

10 Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula V incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

1-[7-(bencilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

15 1-[6-(bencilamino)-9H-purin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)oxazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[4-(bencilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida.

20 Los siguientes compuestos son ejemplos adicionales de la fórmula V además de los ya sintetizados que también son especies preferidas que se pueden preparar por la metodología descrita aquí:

1-[7-(bencilamino)-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

1-[6-(bencilamino)-9H-purin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)-[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

25 1-[7-(bencilamino)-[1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

1-[4-(bencilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida.

Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula V incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

30

1-[7-(bencilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[6-(bencilamino)-9H-purin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)oxazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

35 1-[7-(bencilamino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[4-(bencilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida.

Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula VI incluyen los compuestos sintetizados de la Tabla II-G. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

40

N-bencil-5-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina

Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula IV-B incluyen los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

- 5 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-3-il)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 3-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;
 N-bencil-2-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)quinazolin-4-amina;

- 10 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metilo)-1-benzofuran-3-il) quinazolin-4-amina.

Las especies especialmente preferidas de los compuestos de pirimidina condensada de Fórmula II-B incluye los siguientes compuestos sintetizados. Estos compuestos se identifican por sus nombres de la IUPAC. Excepto cuando se indique específicamente, todas estas especies de los compuestos de pirimidina condensada han sido sintetizados.

- 15 N-bencil-2-{2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina.

- 20 Los compuestos de pirimidina condensada más especialmente preferidos de la invención incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos también están incluidos en las tablas de compuestos sintetizados anteriores.

- a) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 b) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 c) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 d) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 25 e) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
 f) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
 g) N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida;
 h) N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 i) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 30 j) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 k) 1-(4-[(3-fluorofenil) metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 l) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 m) N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H, 6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 n) 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 35 o) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 p) 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 q) 1-4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]prop-2-in-1-ona;
 r) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 s) N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
 40 t) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-N-metil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

- u) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 v) ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico;
 w) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
 x) N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina.

5 Preparación sintética

Los nuevos compuestos de la presente invención según la reivindicación 1 así como los compuestos de la presente descripción se pueden preparar de varias maneras conocidas por una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención y de la presente descripción se pueden sintetizar usando los métodos que se describen de aquí en adelante a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como apreciarán las personas expertas en la técnica.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados se pueden determinar fácilmente por una persona experta en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 44th. Ed., Wiley & Sons, 2006, así como en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, John Wiley & Sons, editorial, Nueva York, 1992, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

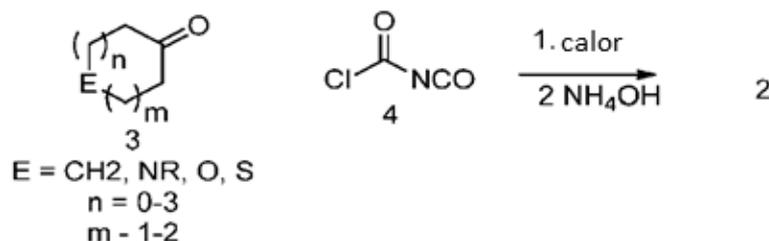
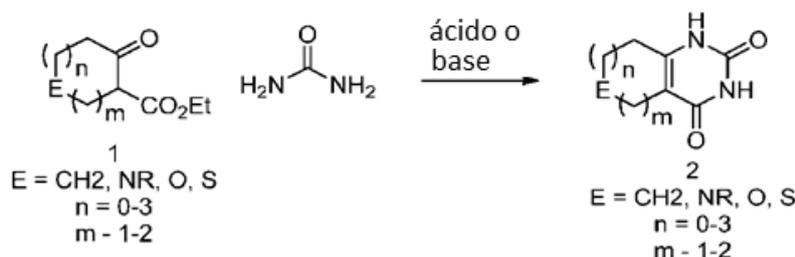
Las estructuras de pirimidina condensada se pueden preparar mediante los métodos de la bibliografía citados en el siguiente texto. Los siguientes esquemas muestran las síntesis establecidas y conocidas de estas estructuras.

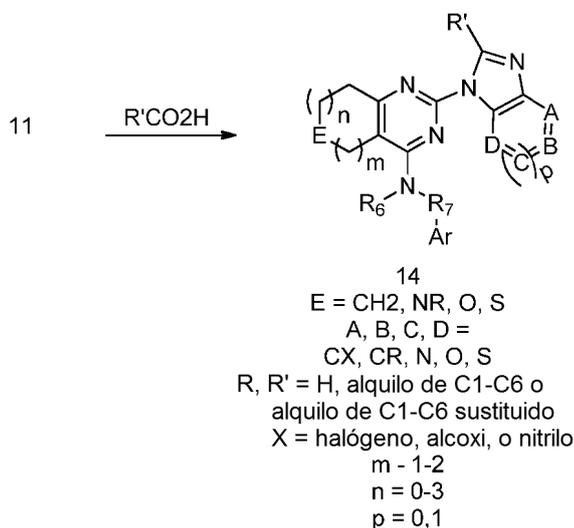
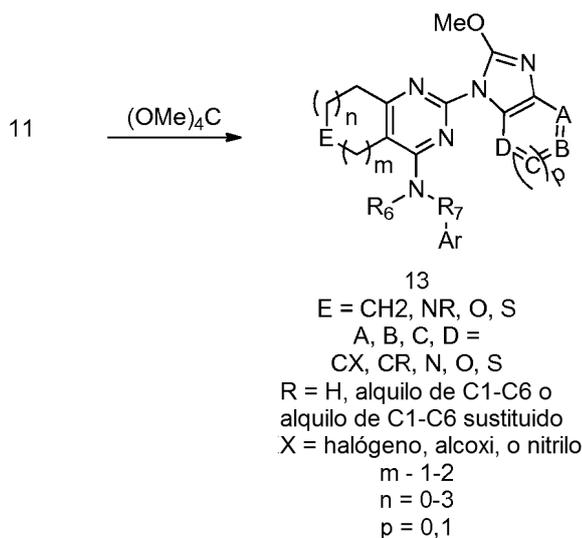
El resto -G-Het y los sustituyentes amina de las estructuras de pirimidina condensada se pueden sintetizar y unir a estas estructuras mediante los métodos de la bibliografía citados en el siguiente texto. Los siguientes esquemas representan las técnicas conocidas para conseguir esta unión.

Esquemas sintéticos generales para pirimidinas condensadas

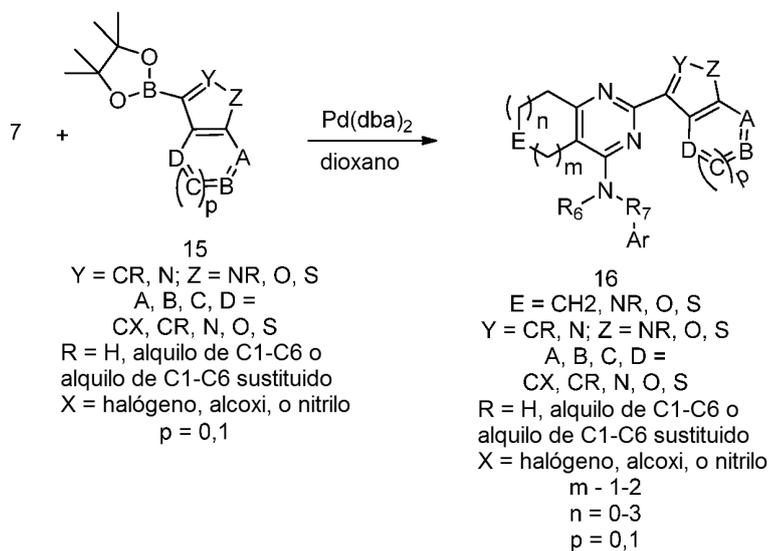
Los compuestos de la presente invención y la presente descripción se pueden sintetizar usando los siguientes métodos. Se dan condiciones de reacción generales y los productos de reacción se pueden purificar mediante métodos generales conocidos que incluyen cristalización, cromatografía en gel de sílice usando varios disolventes orgánicos tales como hexano, ciclohexano, acetato de etilo, metanol y similares, cromatografía de líquidos a alta presión preparativa o cromatografía de líquidos a alta presión en fase inversa preparativa.

Un cetoéster cíclico de la estructura general 1 se puede hacer reaccionar con urea en presencia de ácido tal como HCl en un disolvente tal como etanol a temperatura de reflujo durante 6 a 48 horas para dar la pirimidinadiona de la estructura general 2. La pirimidina condensada de la estructura general 2 se puede producir por reacción del cetoéster cíclico de fórmula general 1 con urea en presencia de una base tal como metóxido de sodio en un disolvente tal como metanol a temperaturas de reflujo durante 6 a 48 horas. Un tercer método usado para producir pirimidinas condensadas de la estructura general 2 es hacer reaccionar una cetona cíclica o heterocíclica con estructura 3 con isocianato de clorocarbonilo (4) a temperaturas de 60 a 130°C durante 2-4 horas. El intermedio resultante se aísla a continuación y se trata con hidróxido de amonio a 80°C para dar el compuesto deseado 2.

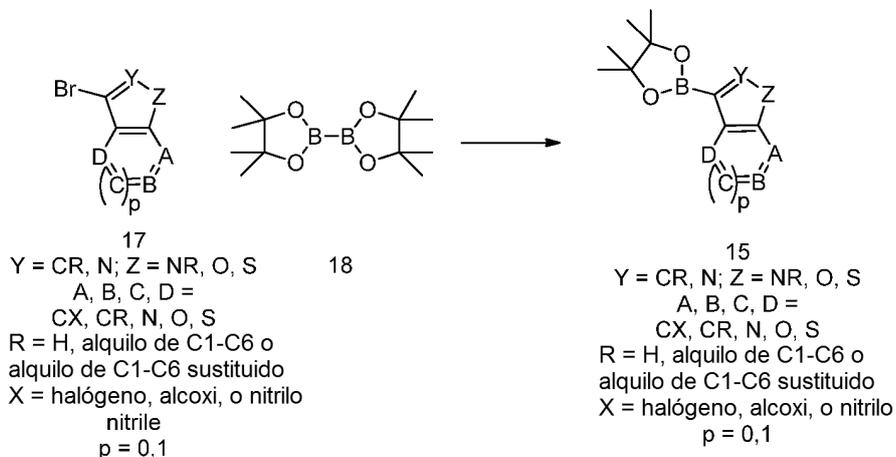




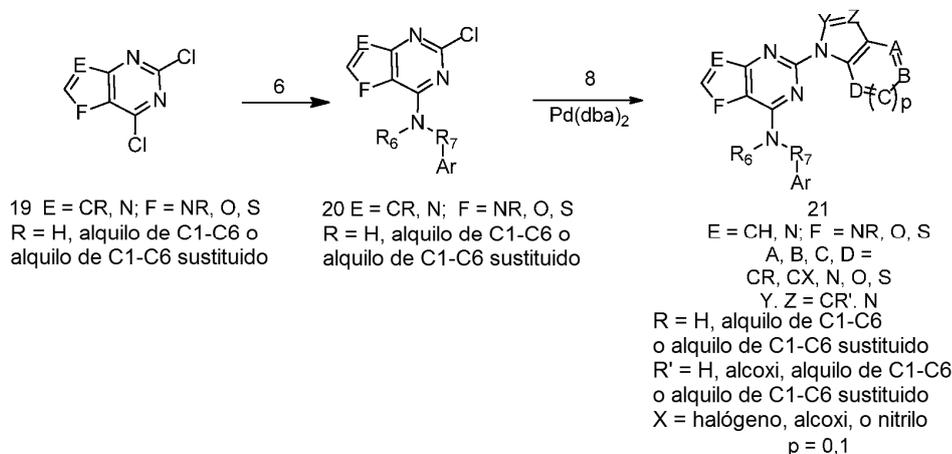
Los compuestos objetivo de la estructura general 16 se pueden preparar haciendo reaccionar ésteres borónicos de la estructura general 15 con cloropirimidinas condensadas de la estructura general 7 en presencia de un catalizador organometálico tal como Pd(dba)₂ y un ligando de fosfina tal como x-phos.



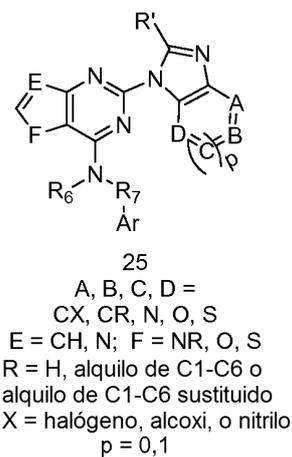
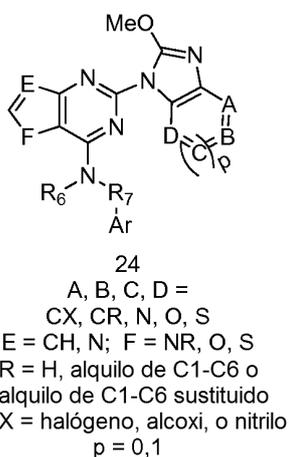
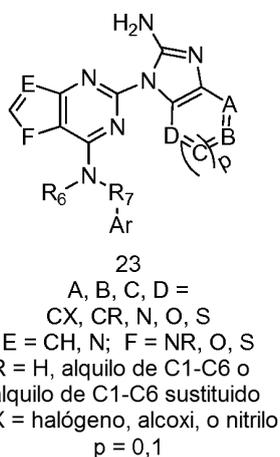
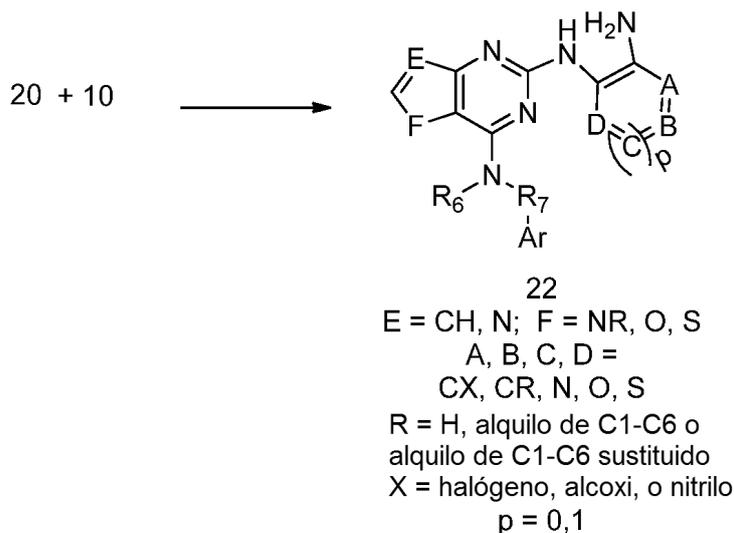
Se pueden preparar ésteres de boronato de la estructura general 15 a partir de sus correspondientes bromuros 17 haciéndolos reaccionar con el éster de diborano 18 en un disolvente tal como THF a temperaturas que varían de 0 a 70°C.



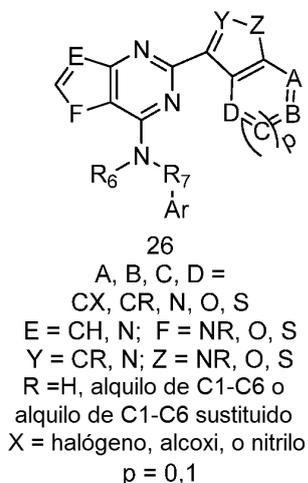
- 5 Las dicloropirimidininas condensadas de la estructura 19 general preparadas usando métodos de la bibliografía (Heffron, TP et al. J. Med. Chem. 2011 54, 7815) se pueden hacer reaccionar con cantidades en exceso de varias aminas sustituidas de la estructura general 6 a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo en disolvente tal como acetonitrilo o dimetilformamida para dar pirimidinas condensadas con 4-amino-2-cloro de la estructura general 20. Los compuestos de la estructura 20 se pueden hacer reaccionar adicionalmente con heterocíclico de la estructura general 8 en presencia de un catalizador organometálico tal como Pd(dba)₂ con o sin ligando de fosfina añadido tal como x-phos, trifenilfosfina o similares en disolvente tal como THF o dioxano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo para dar el compuesto objetivo 21.



- 15 Alternativamente, los compuestos de la estructura general 20 se pueden hacer reaccionar con diaminas de la estructura general 10 para dar diamina 22 usando métodos previamente descritos para la síntesis de compuesto 11. El compuesto 22 se puede convertir en compuestos objetivo con las estructuras generales 23, 24 y 25 usando metodología similar a la usada para preparar 12, 13 y 14.

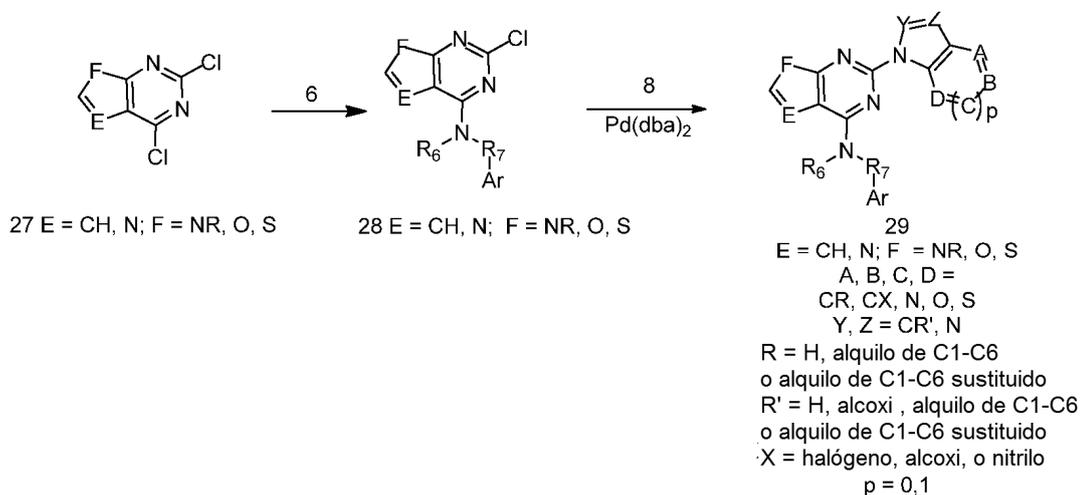


5 Los compuestos objetivo de la estructura general 26 se pueden preparar haciendo reaccionar ésteres borónicos de la estructura general 15 con cloropirimidinas condensadas de la estructura general 20 en presencia de un catalizador organometálico tal como Pd(dba)₂ y un ligando de fosfina x-phos.



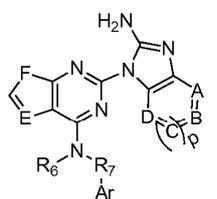
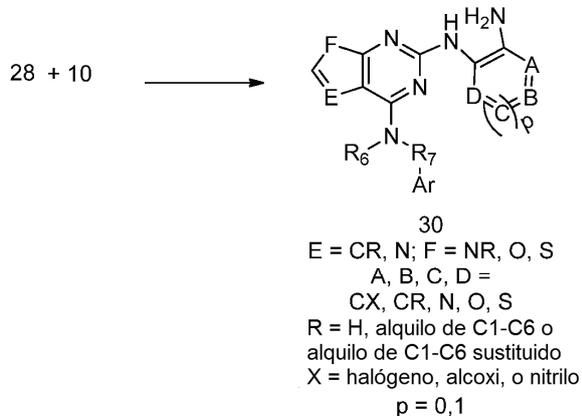
10 Las dicloropirimidinas condensadas de la estructura general 27 preparadas usando métodos de la bibliografía (Hancox, Timothy Colin et al. PCT Int. Appl., 2008152390) se pueden hacer reaccionar con cantidades en exceso de varias aminas sustituidas de la estructura general 6 a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo en un disolvente tal como acetonitrilo o dimetilformamida para dar pirimidinas condensados con 4-amino-2-cloro de la

estructura general 28. Los compuestos de la estructura 28 se puede hacer reaccionar adicionalmente con heterocíclico de la estructura general 8 en presencia de un catalizador organometálico tal como Pd(dba)₂ con o sin un ligando de fosfina tal como x-phos, trifenilfosfina o similares en un disolvente tal como THF o dioxano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo para dar el compuesto objetivo 29.

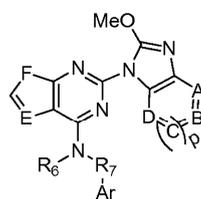


5

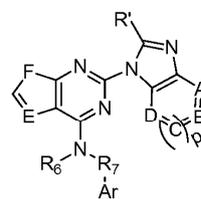
Alternativamente los compuestos de la estructura general 28 se pueden hacer reaccionar con diaminas de la estructura general 10 para dar diamina 30 usando métodos previamente descritos para la síntesis de compuesto 11. El compuesto 30 se puede convertir en compuestos diana con las estructuras generales 31, 32 y 33 usando metodología similar a la usada para preparar 12, 13 y 14.



E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H, alquilo de C1-C6 o
alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1



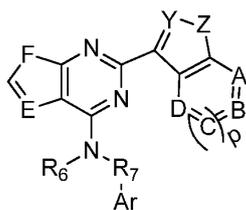
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H, alquilo de C1-C6 o
alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1



E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CX, CR, N, O, S
R = H, alquilo de C1-C6 o
alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1

10

Los compuestos objetivo de la estructura general 34 se pueden preparar haciendo reaccionar ésteres borónicos de la estructura general 15 con cloropirimidinas condensadas de la estructura general 28 en presencia de un catalizador organometálico tal como Pd(dba)₂ y un ligando fosfina como x-phos



34

E = CR, N; F = NR, O, S

Y = CR, N; Z = NR, O, S

A, B, C, D =

CX, CR, N, O, S

R = H, alquilo de C1-C6 o

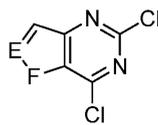
alquilo de C1-C6 sustituido

X = halógeno, alcoxi, o nitrilo

p = 0,1

Los compuestos de la estructura general 35 se podrían preparar a partir de intermedios y metodología análogos a los usados en la preparación de 27 y como se describe en Baraldi PG et al. *Biog. Med. Chem. Lett.* 2012, 20, 1046-1059. Los compuestos de la estructura general 35 se podrían usar para preparar compuestos de las estructuras generales 36-40 usando la metodología general previamente descrita.

5



35

E = CR, N; F = NR, O, S

A, B, C, D =

CH, CR, N, O, S

R = H, alquilo de C1-C6 o

alquilo de C1-C6 sustituido

p = 0,1



36

E = CR, N; F = NR, O, S

A, B, C, D =

CR, CX, N, O, S

Y, Z = CR', N

R = H, alquilo de C1-C6

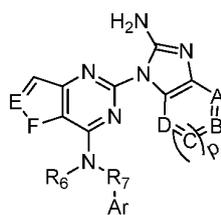
o alquilo de C1-C6 sustituido

R' = H, alcoxi, alquilo de C1-C6

o alquilo de C1-C6 sustituido

X = halógeno, alcoxi, o nitrilo

p = 0,1



37

E = CR, N; F = NR, O, S

A, B, C, D =

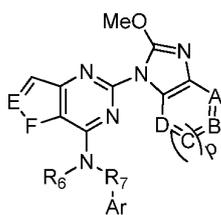
CX, CR, N, O, S

R = H, alquilo de C1-C6 o

alquilo de C1-C6 sustituido

X = halógeno, alcoxi, o nitrilo

p = 0,1



38

E = CR, N; F = NR, O, S

A, B, C, D =

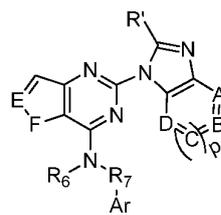
CX, CR, N, O, S

R = H, alquilo de C1-C6 o

alquilo de C1-C6 sustituido

X = halógeno, alcoxi, o nitrilo

p = 0,1



39

E = CR, N; F = NR, O, S

A, B, C, D =

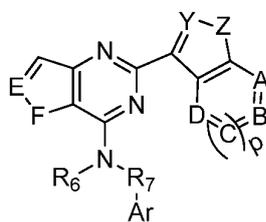
CX, CR, N, O, S

R = H, alquilo de C1-C6 o

alquilo de C1-C6 sustituido

X = halógeno, alcoxi, o nitrilo

p = 0,1



40

E = CR, N; F = NR, O, S

Y = CR, N; , Z = NR, O, S

A, B, C, D =

CX, CR, N, O, S

R = H, alquilo de C1-C6 o

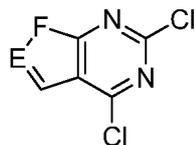
alquilo de C1-C6 sustituido

X = halógeno, alcoxi, o nitrilo

p = 0,1

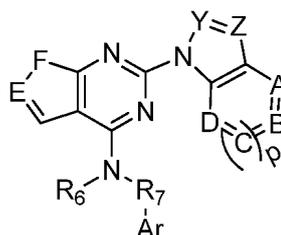
Los compuestos de la estructura general 41 se podrían preparar a partir de intermedios y metodología análogos a los usados en la preparación de 27 y como se describe en Ali, Amjad et al. J. Med. Chem. 2003 46 1824-1830. Los compuestos de la estructura general 41 se podrían usar para preparar compuestos de las estructuras generales 42-46 usando la metodología general previamente descrita.

5



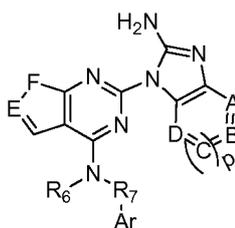
41

E = CH, N; F = NR, O, S
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido



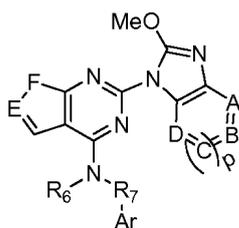
42

E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
R' = H, alcoxi, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1



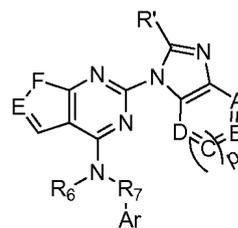
43

E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1



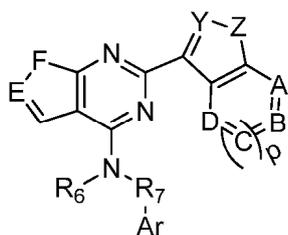
44

E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1



45

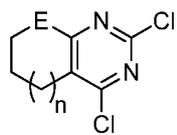
E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1



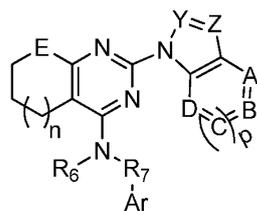
46

E = CR, N; F = NR, O, S
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1

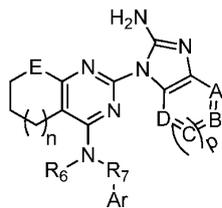
Compuestos de la estructura general 47 se pueden preparar como se describe en Bergeron P et al. PCT Int. Appl., 2010151601 y Asano, S. PCT Int. Appl., 2011152485. Los compuestos de la estructura general 46 se pueden usar para preparar los compuestos objetivo 47-51 utilizando la metodología descrita anteriormente.



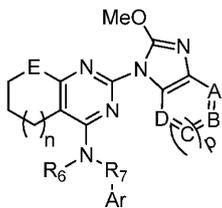
53
E = NR, O
R = H, alquilo de C1-C6 o
alquilo de C1-C6 sustituido
n = 0-3



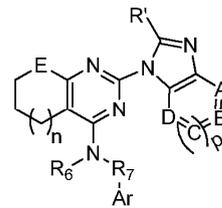
54
E = NR, O;
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
R' = H, alcoxi, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1



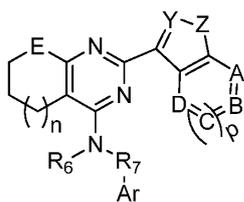
49
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1



50
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1

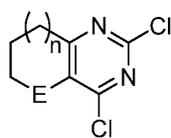


51
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1

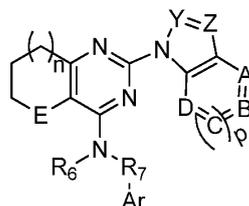


52
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H, alquilo de C1-C6 o
alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
p = 0,1

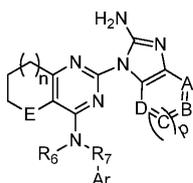
Los compuestos de la estructura general 53 se pueden preparar usando metodología en Srinivasan, A et al. J. of Org. Chem. 1982, 47, 4391-6. Los compuestos de la estructura general 53 se pueden usar para preparar los compuestos diana 54-58 utilizando la metodología descrita anteriormente.



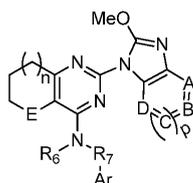
53
E = NR, O
R = H, alquilo de C1-C6 o
alquilo de C1-C6 sustituido
n = 0-3



54
E = NR, O;
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR', N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
R' = H, alcoxi, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1



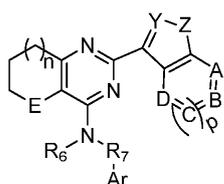
55
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1



56
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1



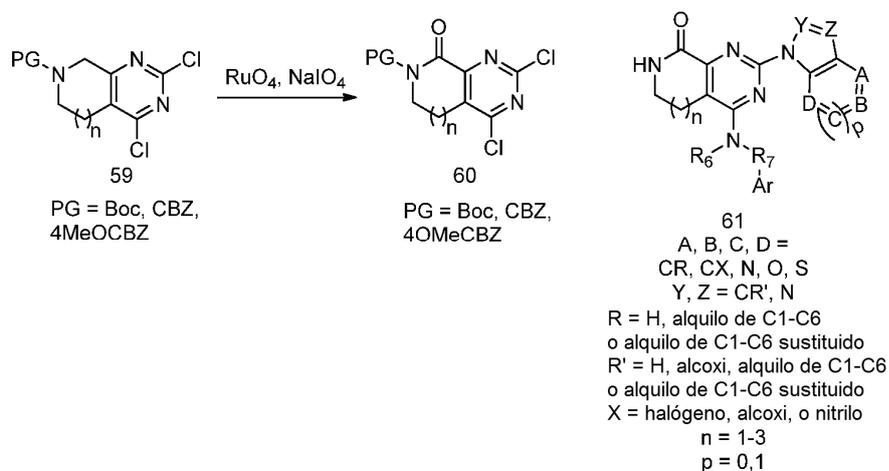
57
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y, Z = CR, N
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1



58
E = NR, O
A, B, C, D =
CR, CX, N, O, S
Y = CR, N; Z = NR, O, S
R = H, alquilo de C1-C6
o alquilo de C1-C6 sustituido
X = halógeno, alcoxi, o nitrilo
n = 0-3
p = 0,1

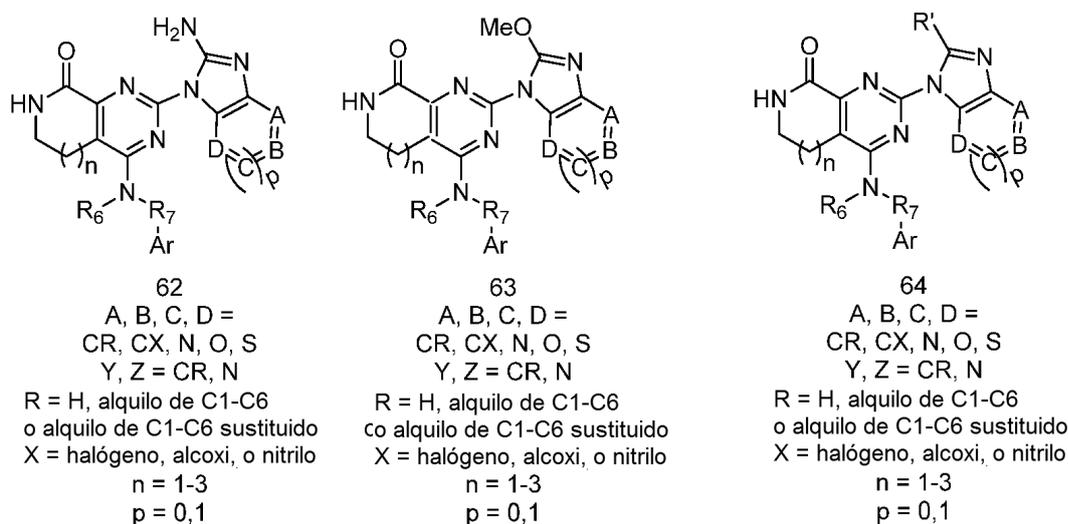
5

Los compuestos de la estructura general 59 se pueden preparar por la metodología descrita para preparar compuestos de la estructura general 5 y se pueden convertir en compuestos de la estructura general 60 usando un agente oxidante tal como peryodato de sodio en presencia de una cantidad catalítica de tetróxido de rutenio. Los compuestos de la estructura general 60 se pueden convertir en compuestos de la estructura general 61 usando metodología descrita en la conversión de compuestos 7 a compuestos 9. El grupo protector se puede retirar en el momento apropiado durante la secuencia sintética usando HCl en dioxano cuando el grupo protector es Boc, H₂ y paladio sobre carbono si el grupo protector es CBZ y nitrato de cerio y amonio si el grupo protector es 4-metoxi-CBZ.



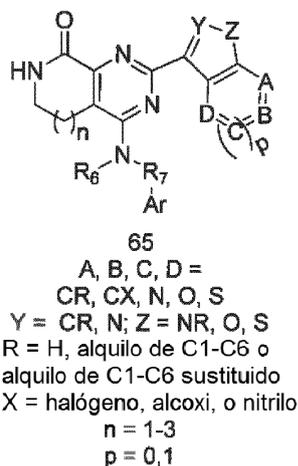
Los compuestos de la estructura general 60 se pueden convertir en compuestos de la estructura general 61 usando metodología descrita en la conversión de compuestos 7 en compuestos 11-13. El grupo protector se puede retirar en el momento apropiado durante la secuencia sintética usando HCl en dioxano cuando el grupo protector es Boc, H₂ y paladio sobre carbono si el grupo protector es CBZ y nitrato de cerio y amonio si el grupo protector es 4-metoxi-CBZ.

5



Los compuestos de la estructura general 60 se pueden convertir en compuestos de la estructura general 65 usando metodología descrita en la conversión de compuestos 7 en compuestos 16. El grupo protector se puede retirar en el momento apropiado durante la secuencia sintética usando HCl en dioxano cuando el grupo protector es Boc, H₂ y paladio sobre carbono si el grupo protector es CBZ y nitrato de cerio y amonio si el grupo protector es 4-metoxi-CBZ.

10



Ensayos biológicos

Las actividades biológicas de los compuestos de pirimidina condensada de la invención y de la descripción se pueden determinar mediante su examen en ensayos in vitro y celulares usando protocolos bien establecidos para identificar y seleccionar compuestos que exhibirán actividad anticancerígena. La presente invención se centra en la capacidad de los compuestos de pirimidina condensada para cruzarse con el complejo de proteasoma p97. Como se describe en los antecedentes, la función del complejo de p97 es esencial para la viabilidad celular continua. La inhibición de la actividad del complejo causará la acumulación de proteínas en la célula y la consiguiente apoptosis. Los ensayos biológicos permiten una evaluación de las actividades biológicas de los compuestos de pirimidina condensada de la descripción.

Los análisis biológicos primarios son ensayos in vitro y ensayos basados en células para determinar la capacidad inhibidora de los compuestos de pirimidina condensada de la invención y de la descripción frente a la proteína que contiene valosina, es decir, p97. Los ensayos también proporcionan una indicación primaria de la biodisponibilidad de los compuestos de pirimidina condensada de la descripción.

La capacidad de inhibir el complejo p97 se estudia mediante el uso de un ensayo in vitro de p97 usando un sustrato de p97 marcado de acuerdo con el método de Christianson en Nat Cell Biol. (2011) 14:93 para un ensayo basado en células p97. Se usa un ensayo basado en células para ensayar los efectos antitumorales de los inhibidores sobre células cancerosas cultivadas. Este ensayo antitumoral se basa en células cancerosas cultivadas usando el ensayo Cell-Titer Glo disponible comercialmente proporcionado por Promega. Los ensayos adicionales permiten la evaluación de la biodisponibilidad por medio de estudios modelo reconocidos en la técnica diseñados para demostrar la capacidad de los compuestos de la invención para alcanzar células diana in vivo. Si bien todos los compuestos ensayados mostraron un grado de actividad antitumoral, los ensayos también permitieron la identificación de compuestos de pirimidina condensada como candidatos que se pueden seleccionar para su posterior examen antitumoral in vivo en modelos de ratón, cobaya y perro. Los candidatos seleccionados mostraron tener propiedades farmacocinéticas altamente deseables en estos ensayos in vitro.

Ensayo bioquímico de ATPasa de p97

El ensayo de ATPasa se realiza según el siguiente protocolo:

La enzima purificada (p97 20 nM), el sustrato (ATP 20 μ M) y una dosis de valoración de compuestos se mezclan en tampón (TRIS 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, TX-100 al 0,02%, DTT 1 mM, 0,2% (v/v) glicerol) y se incuban a 37°C durante 15 minutos. Se termina la reacción y el nivel de producto generado se mide usando el kit de ensayo ADP-Glo (Promega, Madison WI). La representación del producto generado frente a la concentración del compuesto y el uso de un modelo de ajuste de cuatro parámetros genera un valor de IC50 para cada compuesto.

Ensayo celular de p97

Los efectos basados en células diana de compuestos de la invención y de la descripción se monitorizan usando la línea celular indicadora HEK-293 TCRA-GFP como se describe en Christianson et al. Nat. Cell Biol. (2011) 14:93. La inhibición de la producción de la informadora TCRA-GFP es un sello distintivo de la inhibición de p97. El protocolo para la producción de indicador de control de TCRA-GFP es el siguiente: las células indicadoras se siembran y se incuban con el inhibidor de proteasoma MG132 para acumular TCRA-GFP. Subsecuentemente, se retira el medio que contiene MG132 y una dosis de valoración del compuesto más cicloheximida se incuban con las células. Al final de la incubación, se retiran el compuesto y los medios, se fijan las células y se mide la fluorescencia de GFP mediante técnicas de microscopía epifluorescente estándar. La representación de la fluorescencia frente a la concentración de compuesto y el uso de un modelo de ajuste de cuatro parámetros genera un valor de IC50 para cada compuesto.

Se usa el análisis de imágenes para generar datos cuantitativos de estos ensayos que se pueden ajustar a una curva sigmoide de cuatro parámetros para obtener valores de IC50. Los sustratos del sistema ubiquitina-proteasoma, tales como p53, se monitorizan después de que las líneas celulares tumorales se incuban con compuestos durante varias horas. La acumulación de estas proteínas indica una inhibición de la degradación mediada por el proteasoma. La acumulación del enlace de la cadena de lisina-48 de poli-ubiquitina también se monitoriza mediante inmunofluorescencia como un indicador de la inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma. Tanto LC3 como SQSTM1 son mediadoras de la autofagia. La localización y las cantidades de estas proteínas se controlan mediante inmunofluorescencia e informan sobre la actividad y la inhibición de la autofagia en respuesta a la inhibición de p97.

Ensayo de células cancerígenas cultivadas

Los efectos antitumorales se monitorizan en células cancerosas cultivadas después de varios días de tratamiento con compuesto. El ensayo Cell-Titer Glo (Promega) mide la cantidad de ATP presente en representación de la viabilidad celular. El recuento celular se realiza usando microscopía de alto contenido seguido de análisis de imágenes. Se usa un sistema de cultivo 3D de gota colgante (3D Biomatrix) seguido de Cell-Titer Glo para medir el crecimiento en un entorno similar a un tumor.

Ensayo de Absorción

La capacidad de los compuestos para ser absorbidos del lumen del tracto gastrointestinal después de la administración oral se evaluó midiendo su permeabilidad a través de monocapas de células Caco-2. SunD, et al., Curr. Opin. Drug Discov. Develop [(2004) 75. La permeabilidad in vitro del compuesto (2 µM en tampón de Krebs o tampón HBSS con n = 2) se determinó usando monocapas de células Caco-2 de 21 días de edad. El coeficiente de permeación se determinó tanto para Apical a Basolateral (A a B) como Basolateral a Apical (B a A) después de 120 min a 37°C. La relación de flujo de salida se calculó basándose en la relación del coeficiente de permeación de B a A frente a A a B para determinar el potencial del compuesto como sustrato para la bomba de flujo de salida (por ejemplo, Pgp). El protocolo para este ensayo de Caco-2 y la correspondiente descripción detallada se proporcionan en la siguiente sección experimental.

Ensayo de estabilidad metabólica

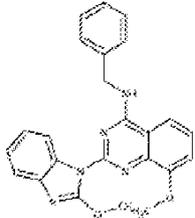
La estabilidad metabólica de los compuestos se puede evaluar midiendo sus semividas en preparaciones microsomales hepáticas. Roserts, Sa, et al., Xenobiotica (2001) 37:557. Los compuestos se aplican a una preparación de microsomas de hígado de ratón en presencia de NADPH y sus semividas se determinan midiendo la velocidad de desaparición de los compuestos de la preparación determinando la concentración a los 0, 15, 30 y 60 minutos usando LCMS/MS. El protocolo para determinar la estabilidad metabólica en un ensayo de hígado de ratón y la correspondiente descripción detallada se proporcionan en la siguiente sección experimental.

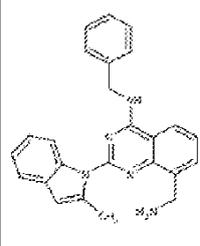
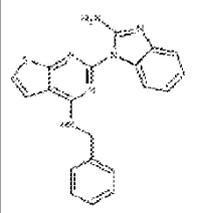
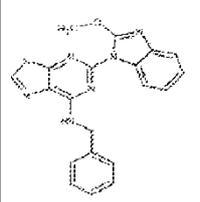
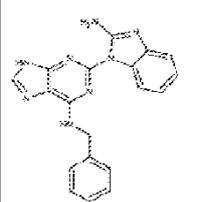
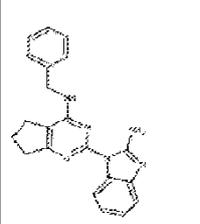
Ensayo de unión no específica

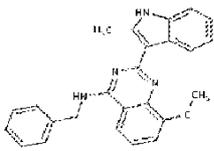
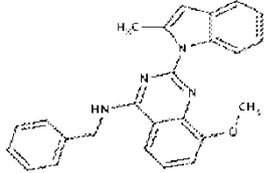
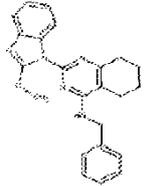
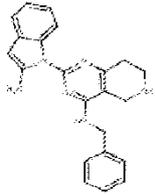
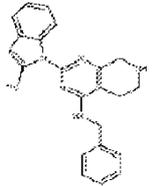
Se sabe que muchos compuestos se unen inespecíficamente a las proteínas que se encuentran en gran abundancia en el plasma. La fracción de fármaco no unido (fracción libre) está disponible para la interacción con las dianas que se encuentran en los tejidos. Banker, M.J. et al., Curr. Drug Metab. (2008) 9:854. La capacidad de los compuestos para escapar de una cámara que contiene plasma sanguíneo a una cámara que contiene solo tampón se puede evaluar midiendo la concentración que aparece en la cámara tampón y la concentración que permanece en la cámara de plasma. Estas medidas se pueden usar para determinar la fracción de compuesto unido a las proteínas plasmáticas y su fracción libre (100 por ciento unido a proteínas plasmáticas). El protocolo para determinar la unión a proteínas no específicas en un ensayo de unión a proteínas plasmáticas y la correspondiente descripción detallada se proporcionan en la siguiente sección experimental.

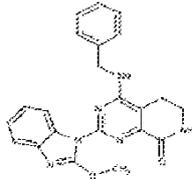
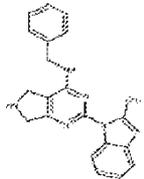
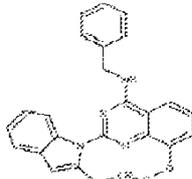
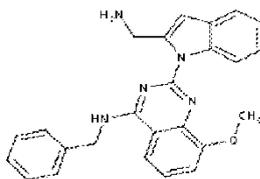
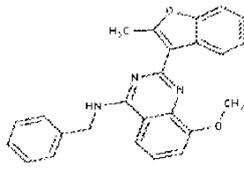
Los resultados del ensayo primario realizado con compuestos de pirimidina condensada seleccionados de la invención y de la descripción y compuestos de quinazolina sustituida de la invención y descripción muestran que los compuestos de pirimidina condensada de la invención muestran una actividad inhibidora significativa (IC50) frente a la acción enzimática de p97 hacia su sustrato natural. Algunos de estos compuestos también tienen una mayor potencia en los ensayos basados en células y tienen propiedades farmacocinéticas in vitro consistentes con una buena biodisponibilidad oral. La Tabla III presenta los resultados de varios de estos ensayos realizados sobre los compuestos de pirimidina condensada de la invención y de la descripción. Aunque la Tabla III no presenta los datos de todos los ensayos, todos los compuestos de la invención y de la descripción enumerados en las tablas de compuestos muestran resultados apropiadamente afirmativos en estos ensayos. La Tabla III presenta una muestra representativa de tales resultados.

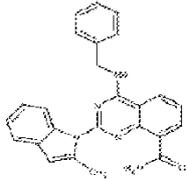
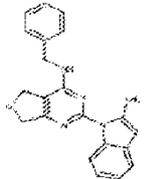
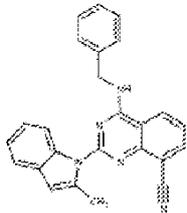
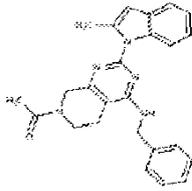
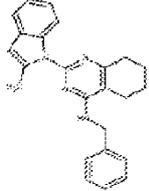
Tabla III

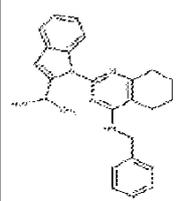
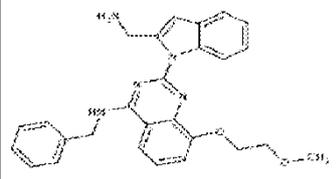
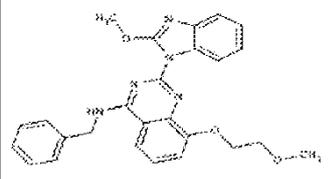
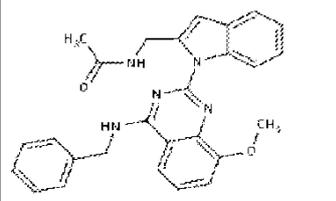
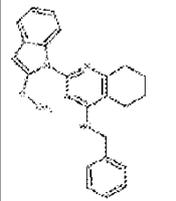
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
1			N-bencil-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina	***	ND	ND

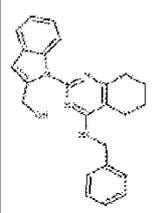
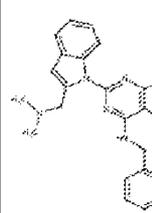
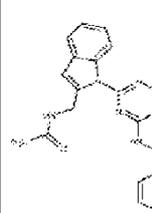
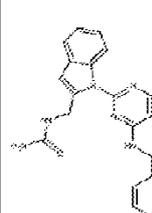
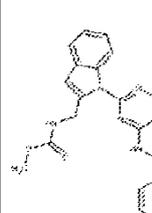
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
2			8-(aminometil)-N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina	*	ND	ND
3	21		1-[4-(bencilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina		ND	ND
4	1		N-bencil-5-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina	***	ND	ND
5	22		2-(2-amino-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-N-bencil-9H-purin-6-amina		ND	ND
6	2		1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H-cyclopenta[d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-amina		ND	ND

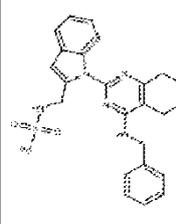
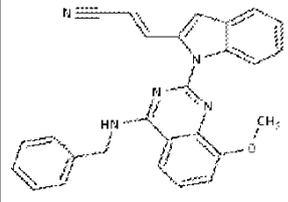
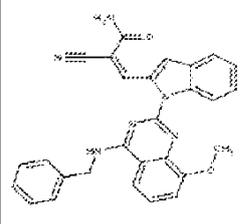
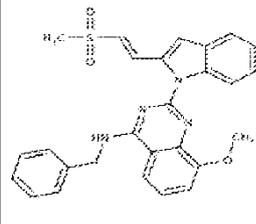
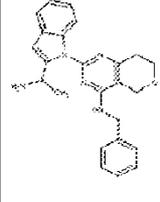
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 *** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
7			N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-3-il)quinazolin-4-amina	***	ND	ND
8			N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina	***	ND	ND
9			N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina	***	*	
10	3		N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	**		*
11	4		N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	**	ND	ND

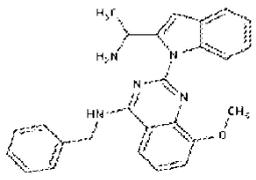
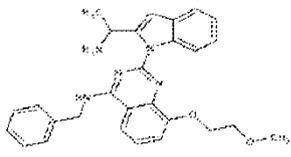
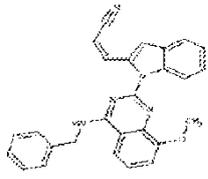
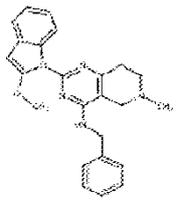
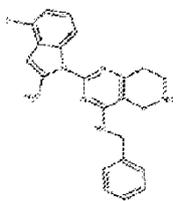
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
12	5		4-(benzilamino)-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-8-ona		ND	ND
13	6		N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		ND	ND
14			N-bencil-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina	***	*	
15			2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina	***		
16	25		N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1-benzofuran-3-il)quinazolin-4-amina	*	ND	ND

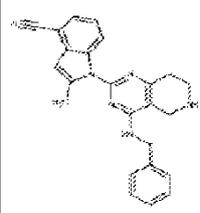
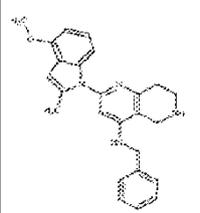
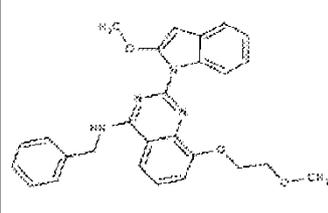
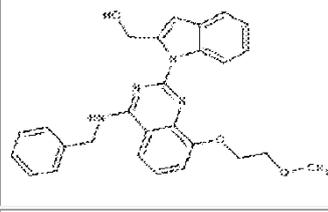
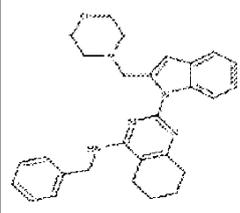
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
17			4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolina-8-carboxamida	**		
18	8		N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-4-amina	**		
19			4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolina-8-carbonitrilo	*		
20	7		1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]etan-1-ona	***		*
21			N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	**	*	

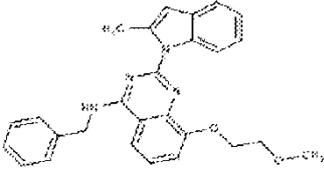
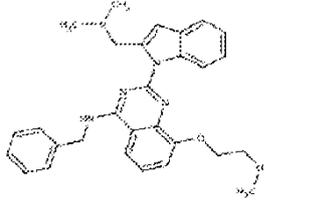
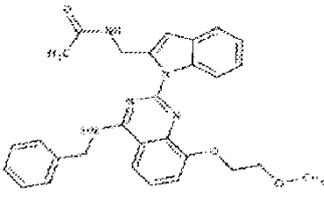
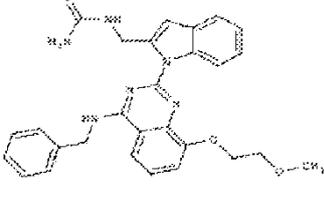
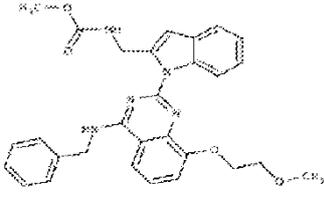
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
22	24		2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	*		
23			2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina	**		
24			N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina	**	*	
25			N-({1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida	**		
26			N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	****	*	*

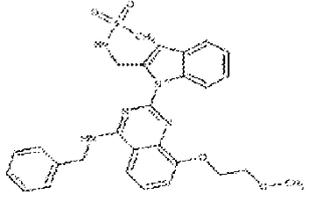
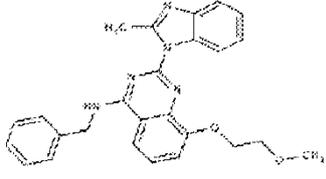
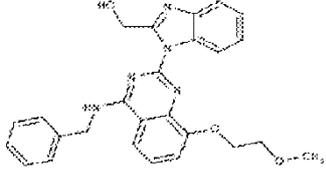
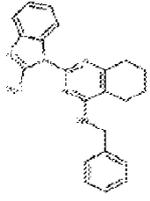
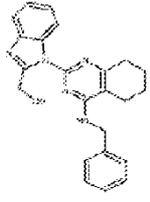
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
27			{1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol	***	*	*
28			N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	**	*	*
29			N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida	***	*	*
30			((1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea	***	*	*
31			N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo	**	*	

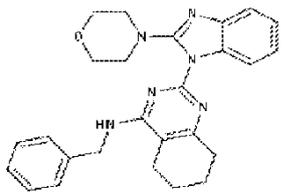
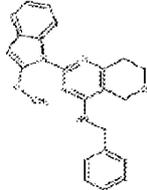
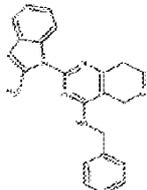
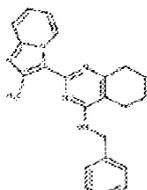
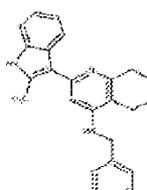
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
32			N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida	**	*	
33			(2E)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}prop-2-enitrilo	**		
34			(2Z)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}-2-cianoprop-2-enamida	***		
35			N-bencil-2-{2-[(E)-2-metanosulfoniletetil]-1H-indol-1-il}-8-metoxiquinazolin-4-amina	**	*	
36	23		2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina		ND	ND

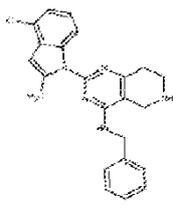
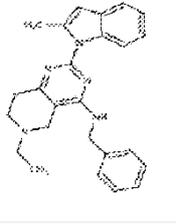
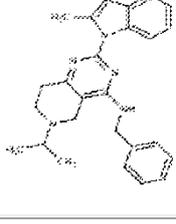
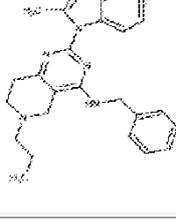
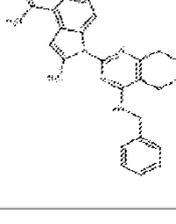
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
37			2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina	**	*	
38			2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina	**		
39			(2Z)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}prop-2-enitrilo	**		
40			N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina			*
41			N-bencil-2-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	**		*

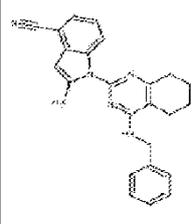
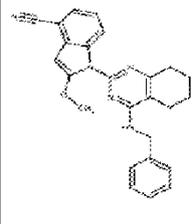
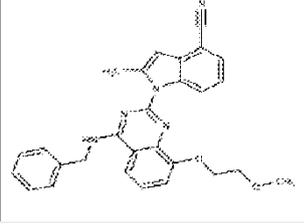
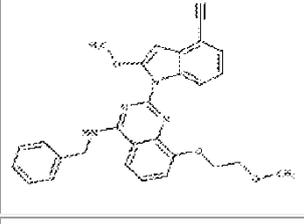
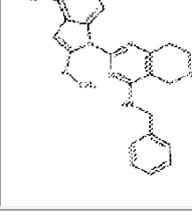
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 *** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
42			1-[4-(benzilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	***	*	
43			N-bencil-2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	*		*
44			N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina	***		
45			{1-[4-(benzilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol	***	*	
46			N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina	**		

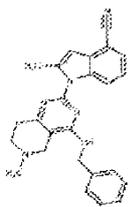
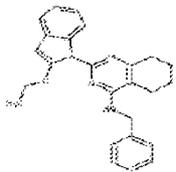
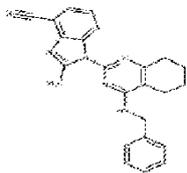
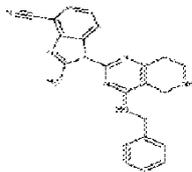
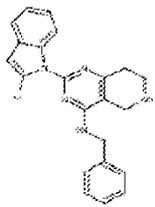
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 *** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
47			N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina	***	*	
48			N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina	***		
49			N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida	**		
50			({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea	***		
51			N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo	**		

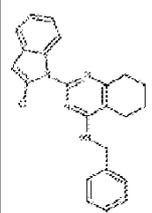
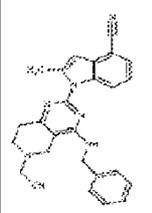
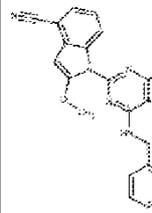
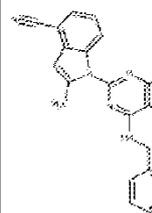
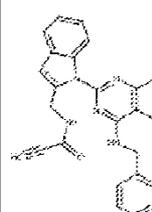
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 *** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
52			N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil) metano sulfonamida	***		
53			N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina	**		
54			{1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol	**		
55			N-bencil-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	**		
56			{1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol	*		

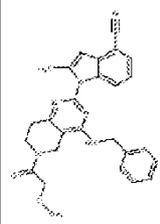
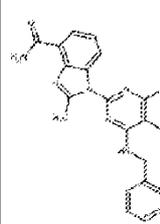
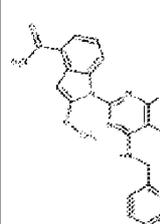
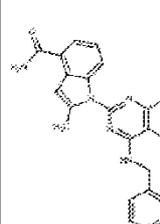
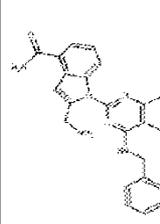
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
57			N-bencil-2-[2-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	**		
58			N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina	**	*	
59			N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina	**		
60			N-bencil-2-{2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	**		
61			N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	**		*

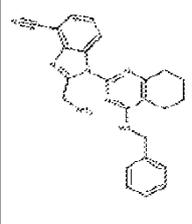
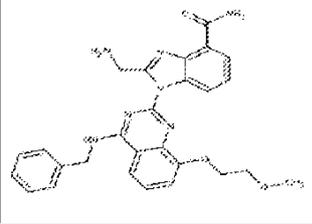
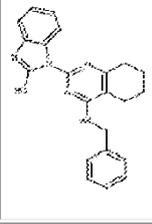
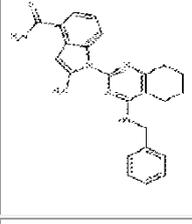
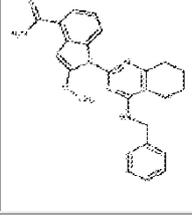
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
62			N-bencil-2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	**		*
63			N-bencil-6-etil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	*		*
64			N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	**		*
65			N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-propil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	*		
66	20		1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	***	*	*

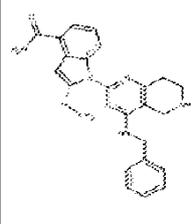
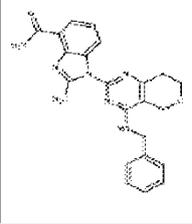
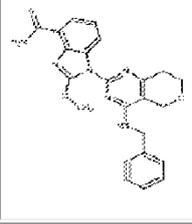
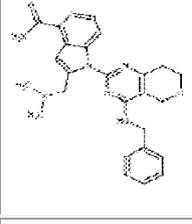
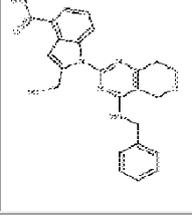
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
67			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	***		
68			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo	***	*	*
69			1-[4-(benzilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	****		
70			1-[4-(benzilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo	***		
71			1-[4-(benzilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo	**		

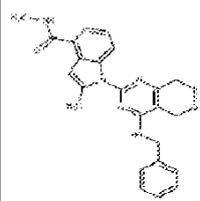
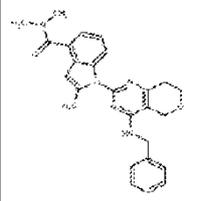
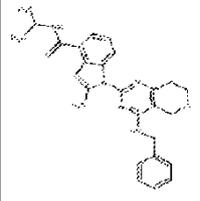
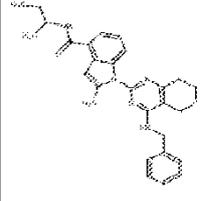
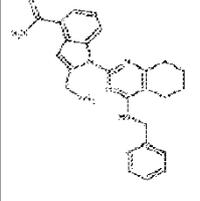
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
72			1-[4-(benzilamino)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	***	*	*
73			N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina	***	*	
74			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo	***	*	
75			1-[4-(benzilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo			
76			N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina	**		*

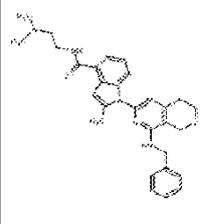
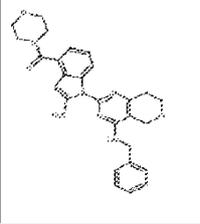
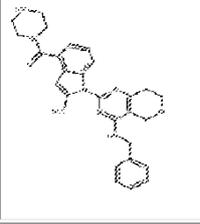
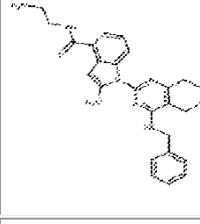
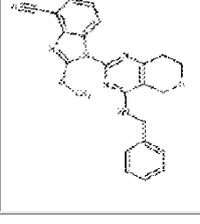
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
77			N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina	***	*	
78			1-[4-(bencilamino)-6-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	***		
79			1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo	***	*	
80			1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	***		
81			N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida	***		*

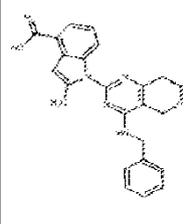
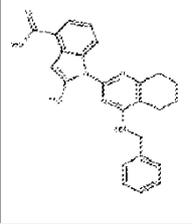
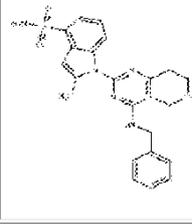
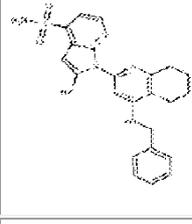
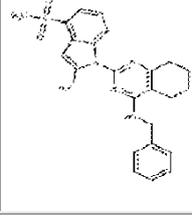
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
82			1-[4-(benzilamino)-6-(2-metoxiacetil)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo	****		
83			1-[4-(benzilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida	*		
84			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida	****	*	
85	9		1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	****	*	
86			2-(aminometil)-1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida	***		

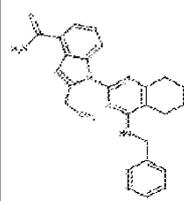
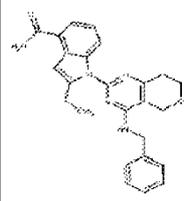
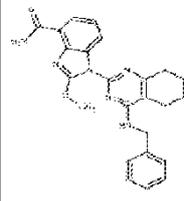
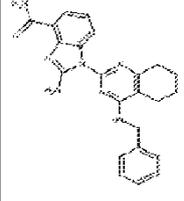
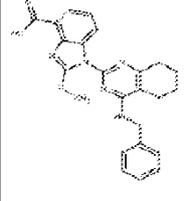
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
87			2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo	*		
88			2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida	*		
89			1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-ol	*		
90			1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	****	*	*
91			1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida	****	*	*

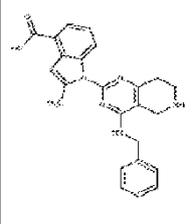
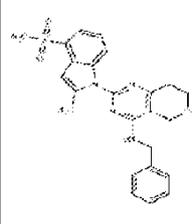
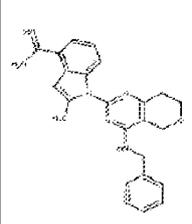
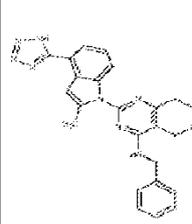
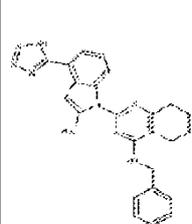
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
92			1-[4-(benzilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida	*		*
93			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida	***	*	*
94			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida	****	*	
95			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida	*		
96			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxamida	***	*	

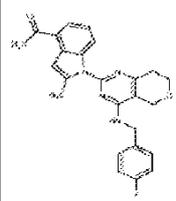
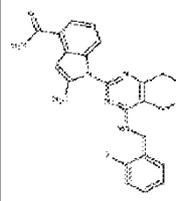
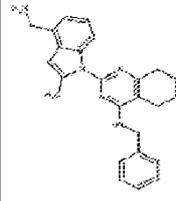
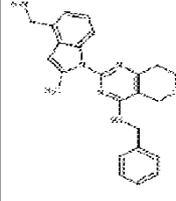
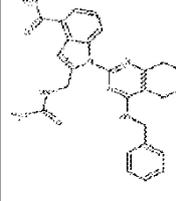
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 *** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
97			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida	***	*	*
98			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida			
99			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida	*		
100			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida			
101			2-(aminometil)-1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida	****	*	*

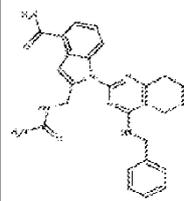
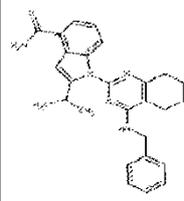
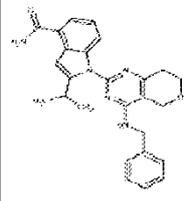
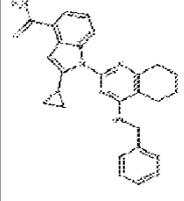
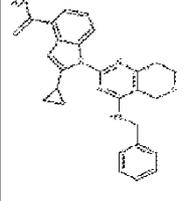
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
102			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	*	*	*
103			N-bencil-2-{2-metil-4-[(morfolin-4-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina			
104			N-bencil-2-{2-metil-4-[(piperazin-1-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina			
105			N-(2-ammoetil)-1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	*	*	*
106			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo	**	*	

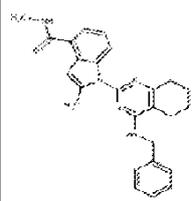
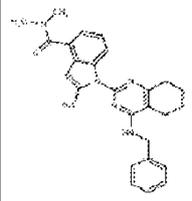
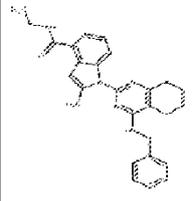
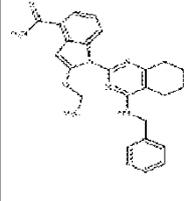
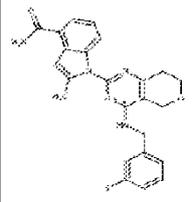
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
107			Ácido 1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico	****	*	
108	12		Acido 1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico	****	*	
109	13		1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida			
110	14		1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida	***	*	
111	15		N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina	***	*	*

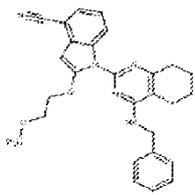
Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
112			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida	***	*	
113			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida	**	*	
114	10		1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida	****	*	*
115			2-amino-1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida		**	
116			Acido 1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico	****		

Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
117			Ácido 1-[4-(benzilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico	***		
118			N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina	**	*	
119			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboximidamida	*		
120	16		N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina	****		ND
121			N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina	****		

Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
122			1-(4-[[4-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	***	*	
123			1-(4-[[2-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	***	*	
124	17		2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina	***	*	
125			2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina	ND	*	
126			1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida	**		

Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
127			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida	***		
128			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida	***	*	
129			1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida	*	ND	ND
130	19		1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida	****	*	ND
131	18		1-[4-(benzilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida	****		ND

Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
132	11		1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-N-metil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	****	*	
133				*		
134			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-N-etil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	****	*	
135			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida	****		
136			1-(4-[[3-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida	****	*	

Número de ejemplo biológico	Número de ejemplo sintético	Estructura	IUPAC	IC50 de p97 **** < 30 nM *** < 100 nM ** < 300 nM * < 1000nM	IC50 Intensidad célula K48 A549 * < 10 µM	Incremento de LC3 A549 * > 50% con relación al estándar
137			1-[4-(benzilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo	****	*	

Tratamiento Terapéutico y Fisiológico

5 En ciertas realizaciones, la descripción se refiere a métodos para inhibir la p97. Los compuestos de pirimidina condensada y los compuestos de quinazolina sustituidos preferidos para uso en los métodos descritos aquí se unen al sitio activo de p97, por ejemplo, no covalente o covalentemente. En algunas de tales realizaciones, la unión covalente puede ser reversible o irreversible.

10 Los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas son capaces de actuar como "inhibidores" de p97 lo que quiere decir que son capaces de bloquear o reducir la actividad de una enzima, por ejemplo, la inhibición de varias actividades de p97. Un inhibidor puede actuar con inhibición competitiva, incompetitiva o no competitiva. Un inhibidor se puede unir de forma reversible o irreversible, y por lo tanto el término incluye compuestos que son el suicidio de la enzima, o puede causar un cambio conformacional en cualquier parte de la enzima. Los compuestos de la invención y de la descripción y sus composiciones farmacéuticas funcionan como agentes terapéuticos por el hecho de que son capaces de prevenir, mejorar, modificar y/o afectar a un trastorno o afección que se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa el inicio o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección con respecto a la muestra de control no tratada. La capacidad de prevenir, mejorar, modificar y/o afectar en relación a una afección, como una recurrencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un complejo de síndrome tal como insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica, es bien entendida en la técnica, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa el inicio de, los síntomas de una afección médica en un sujeto con relación a un sujeto que no recibe la composición. De este modo, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de poblaciones de crecimientos cancerosos detectables, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población de control no tratada, por ejemplo, por una cantidad estadística y/o clínicamente significativa.

25 La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de los síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o alternativamente retrasar, las sensaciones de dolor experimentadas por los sujetos en una población tratada frente a una población de control no tratada.

30 Los compuestos de la invención y de la descripción y sus composiciones farmacéuticas son capaces de funcionar de forma profiláctica y/o terapéutica e incluyen la administración al huésped de una o más de las composiciones objetivo. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped del desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o sus efectos secundarios).

40 Los compuestos de la invención y de la descripción y sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar en "cantidades terapéuticamente efectivas" con respecto al método de tratamiento objetivo. La cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad del(de los) compuesto(s) en una composición farmacéutica que, cuando se administra como parte de un régimen de administración deseado (a un mamífero, preferentemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una afección, o ralentiza la aparición de estados de enfermedad según estándares clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratar o el propósito cosmético, por ejemplo, con

una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

Administración

Los compuestos preparados como se describe en este documento se pueden administrar en varias formas, dependiendo del trastorno a tratar y la edad, estado y peso corporal del paciente, como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando los compuestos se van a administrar por vía oral, se pueden formular en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para administración parenteral, se pueden formular en forma de inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea), preparaciones de infusión de gotas, o supositorios. Para la aplicación por la ruta de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular en forma de gotas para los ojos o pomadas oculares. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales, y si se desea, el ingrediente activo se puede mezclar con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglomerante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, una ayuda de suspensión, un agente emulsionante, un agente de revestimiento, una ciclodextrina y/o un tampón. Aunque la dosificación variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosis diaria de 0,01 a 2.000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y esta se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

El tiempo preciso de administración y/o la cantidad de la composición que producirá los resultados más efectivos en términos de eficacia del tratamiento en un paciente dado dependerá de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto en particular, el estado fisiológico del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, capacidad de respuesta a una dosis dada, y tipo de medicación), ruta de administración, etc. Sin embargo, las pautas anteriores se pueden usar como base para ajustar el tratamiento, por ejemplo, determinar el tiempo óptimo y/o la cantidad de administración, lo que requerirá no más que la experimentación rutinaria que consiste en monitorizar al sujeto y ajustar la dosificación y/o el tiempo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen criterio médico, son apropiados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y 3-ciclodextrina sustituida o no sustituida; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polialcoholes, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tampón de fosfato y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones apropiadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (que usan una base saborizada, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o en forma de elixir o jarabe, o en forma de pastillas (usando una matriz inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o en forma de enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención como ingrediente activo. Una composición también se puede administrar en forma de un bolo, electuario o pasta.

En forma de dosificación sólida para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), un compuesto de la invención o de la descripción se mezcla con uno o más vehículos

farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes:

- (1) cargas o expansores, tales como almidones, ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico;
- 5 (2) aglomerantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia;
- (3) humectantes, tales como glicerol;
- (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio;
- (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina;
- 10 (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario;
- (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol de acetilo y monoestearato de glicerol;
- (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita;
- (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y sus mezclas; y
- 15 (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

20 Un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar usando un aglomerante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidonglicolato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina apropiada una mezcla del(de los) inhibidor(es) en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

25 Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden conseguir o preparar opcionalmente con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberan el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, 30
opcionalmente, de forma retardada.

Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Un compuesto de la invención o de la descripción también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

40 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitán y sus mezclas.

45 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

50 Las suspensiones, además de los inhibidores activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y sus mezclas.

- 5 Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden presentar en forma de un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más inhibidores con uno o más excipientes o vehículos no irritantes apropiados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el agente activo.
- Las formulaciones que son apropiadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados.
- 10 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un(os) inhibidor(es) incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El componente activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se pueda requerir.
- 15 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto de la invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o sus mezclas.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de la invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- 20 Un compuesto de la invención se puede administrar alternativamente mediante aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen la composición. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Los nebulizadores sónicos son preferidos porque minimizan la exposición del agente a la cizalladura, lo que puede dar como resultado la degradación del compuesto. Normalmente, se prepara un aerosol acuoso formulando una disolución o suspensión acuosa de un compuesto de la invención junto con vehículos y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con los requisitos de la composición particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, ésteres de sorbitan, lecitina, Cremophors), disolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, proteínas inocuas como albúmina sérica, ácido oleico, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de disoluciones isotónicas.
- 25 30
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto de la invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del(los) inhibidor(es) a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el(los) inhibidor(es) en una matriz o gel polimérico. Las composiciones farmacéuticas de esta invención apropiadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de la isotonicidad con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes. Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos apropiados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polialcoholes (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas apropiadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
- 35 40 45
- Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes de ajuste de la tonicidad, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, se puede conseguir una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y gelatina.
- 50
- En algunos casos, para prolongar el efecto de un compuesto de la invención, es deseable ralentizar la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso.
- 55
- Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de inhibidor(es) en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los

ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, están dadas por formas apropiadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en comprimidos o en forma de cápsula, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, pomada, supositorio, infusión; tópicamente por loción o pomada; y rectalmente por supositorios. Se prefiere la administración oral.

10 Las frases "administración parenteral" y "administrada parenteralmente", como se usan aquí, quieren decir modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación inyección, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal, e infusión.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención o la descripción pueden ser "administradas sistémicamente" "sistémicamente administradas", "administradas sistémicamente", "periféricamente administradas" y "administradas periféricamente", que quiere decir la administración de un ligando, fármaco u otro material no directamente en el sistema nervioso central, de forma tal que entra en el sistema del paciente y, de este modo, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

20 El(los) compuesto(s) de la invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier ruta de administración apropiada, que incluye oralmente, nasalmente, como por ejemplo, una pulverización, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente y tópicamente. como por polvos, pomadas o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

25 Independientemente de la ruta de administración seleccionada, el(los) compuesto(s) de la invención, que se puede(n) usar en una forma hidratada apropiada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención o de la descripción, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por las personas de experiencia en la técnica.

30 Los niveles de dosificación reales del(de los) compuesto(s) de la invención o de la descripción en las composiciones farmacéuticas de esta invención o de esta descripción se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente. La concentración de un compuesto de la invención o descripción en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, que incluyen la dosificación del compuesto a administrar, las características farmacocinéticas del(de los) compuesto(s) empleado(s), y la ruta de administración.

35 En general, las composiciones de esta invención o esta descripción se pueden proporcionar en una disolución acuosa que contiene alrededor de 0,1-10% peso/v de un compuesto descrito aquí, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosis típicos son de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal por día, administrados en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener los mismos o diferentes compuestos de la invención. La dosificación será una cantidad efectiva dependiendo de varios factores que incluyen la salud general de un paciente y la formulación y ruta de administración del(de los) compuesto(s) seleccionado(s).

40 Otro aspecto de la descripción proporciona una terapia conjunta en la que uno o más de otros agentes terapéuticos se administran con los compuestos y composiciones de la invención. Tal tratamiento conjunto conseguirá el mismo o similar tratamiento que dé cuenta de los efectos aditivos de los agentes terapéuticos combinados distintos de los compuestos de la invención. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención o descripción se administra conjuntamente con uno o más inhibidores de proteasoma. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención o descripción se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos apropiados pueden incluir productos naturales tales como alcaloides de vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorrubicina, doxorrubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etilimininas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo (busulfán), nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (flourouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina); inhibidores de aromataza carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógenos) y agonistas de hormonas tales como agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (goserelina, leuprolida y triptorelina). Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina o cualquier variante análoga o derivada de los anteriores.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención o descripción se administra conjuntamente con un esteroide. Los esteroides apropiados pueden incluir, pero no están limitados a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidano, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, prednisolona, fosfato de sodio, prednisona, prednival, predinlidano, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonida de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona y sales y/o sus derivados.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se administra conjuntamente con un agente inmunoterapéutico. Los agentes inmunoterapéuticos apropiados pueden incluir, pero no están limitados a, ciclosporina, talidomida y anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales pueden ser desnudos o conjugados como rituximab, tositumomab, alemtuzumab, epratuzumab, ibritumomab tiuxetan, gemtuzumab ozogamicina, bevacizumab, cetuximab, erlotinib y trastuzumab.

Tratamiento del cáncer

Las formas ejemplares de cáncer que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen, pero no están limitadas a, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de células pequeñas o cáncer de células no pequeñas), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio u otro tipo de cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de la vagina, cáncer de la uretra, cáncer de vesícula biliar, cáncer de esófago o cáncer de páncreas.

Las formas de cáncer ejemplares adicionales que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen, pero no están limitados a, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, cáncer de glándula salival, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de pituitaria y cáncer de nasofaringe.

Los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades o afecciones asociadas con la actividad inapropiada de P97.

Las enfermedades adicionales que se pueden tratar según los métodos de la invención incluyen además de cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades metabólicas (), enfermedades infecciosas, enfermedades neurológicas, enfermedad de injerto contra huésped y otras enfermedades hereditarias descritas aquí: abeta-lipoproteinemia, acerulopasminemia, deficiencia de alfa-1-antiquimotripsina (ACT), aspartilglucosaminuria, retinosis pigmentaria autosómica dominante, síndrome de Brugada, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, hiperplasia suprarrenal congénita, diarrea por cloruro congénito, hipotiroidismo congénito, síndrome congénito de QT largo, síndrome nefrítico congénito, deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa, Crigler-Najjar tipo II, fibrosis quística, diabetes mellitus, displasia diastrófica, síndrome de Dubin-Johnson, enfermedad de Fabri, quilomicronemia familiar, deficiencia familiar de glucocorticoides, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Gaucher, enfermedad de la cadena pesada, enfisema hereditario, enfisema hereditario con lesión hepática, hemocromatosis hereditaria, hipofibrinogenemia hereditaria, mieloperoxidasa hereditaria, esferocitosis hereditaria, enfermedad de Hirschprung, hipogonadismo hipogonadotrópico, hialinosis sistémica infantil, lipofuscinosis ceroides neuronal infantil, síndrome de Laron, insuficiencia hepática, síndrome de Marfan, nefropatía quística medular renal, nefropatía hiperuricémica juvenil familiar, enfermedad de Menkes, diabetes nefrogénica, diabetes insípida neurohipofisaria, albinismo oculocutáneo, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Pendred, hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia, hipotiroidismo primario, deficiencia de proteína C, pseudoacndroplastia con displasia epifisaria múltiple, neutropenia congénita grave, distrofia macular tipo Stargardt, síndrome nefrítico resistente a esteroides, Tay-Sachs, angioedema hereditario de tipo I, deficiencia de globulina fijadora de tioxina, enfermedad de von Willebrand tipo IIA, enfermedad de Chariot-Marie ligada al X, hipofosfatemia ligada al cromosoma X, enfermedad de Alzheimer, parkinsonismo juvenil autosómico recesivo, deficiencia combinada de factores V y VIII, displasia cráneo-lenticulo-sutural, hipotonía y dismorfismo, miopatía corporal de inclusión, enfermedad de Paget del hueso y demencia fronto-temporal (IBMPFD), trastornos de absorción de lípidos, síndrome de Marinesco-Sjogren, Parkinson, enfermedad hepática poliquística, displasia espondiloepifiseal tardía, síndrome de Walcott-Rallison y enfermedad de Lou Gehrig (ALS).

En varias realizaciones, los compuestos de la invención o descripción se pueden usar para tratar crecimiento neoplásico, angiogénesis, infección, inflamación, enfermedades relacionadas con el sistema inmune, isquemia y lesión por reperfundición, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, afecciones neurodegenerativas o psoriasis.

El crecimiento neoplásico puede incluir cáncer. Apropiadamente, la presente invención se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer seleccionado entre: cerebro (gliomas), glioblastomas, mama, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rdbdomiosarcoma, endimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón,

5 hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de los huesos, tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, 10 cáncer de la boca, TEGI (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

En varias realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma y cáncer de tiroides.

15 En varias realizaciones, el cáncer a tratar está asociado con el proteasoma. Véase Voorhees et al., *The Proteasome as a Target for Cancer Therapy*, *Clinical Cancer Research*, vol. 9, 6316-6325, diciembre de 2003, incorporado como referencia en su totalidad. En varias realizaciones, el cáncer está asociado a una diana particular, tal como NFkB, p44/42 MAPK, P-gp, TopI, TopIIalpha.

20 En varias realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En varias realizaciones, el cáncer se selecciona de mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorrectal avanzado, carcinoma ovárico o peritoneal primario, cáncer de próstata refractario a hormonas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, adenocarcinoma pancreático metastásico, unión gastroesofágica o estómago o linfoma no Hodgkin.

25 Un método de uso de los compuestos descritos aquí para tratar un trastorno caracterizado por un nivel inapropiado de actividad proteasómica, o en el que una reducción del nivel normal de actividad del proteasoma produce un beneficio clínico. Este trastorno puede incluir cáncer o trastornos inmunitarios caracterizados por la excesiva proliferación celular o señalización celular. Entre los cánceres, esto incluye cánceres humanos que sobreexpresan c-Myc o expresan una forma oncogénica de la proteína K-Ras.

30 Las enfermedades y afecciones neurodegenerativas pueden incluir, sin limitación, apoplejía, daño isquémico al sistema nervioso, trauma neural (por ejemplo, daño cerebral por percusión, lesión de la médula espinal y daño traumático al sistema nervioso), esclerosis múltiple y otras neuropatías inmunomediadas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre y sus variantes, neuropatía axonal motora aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y síndrome de Fisher), complejo de demencia por VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, esclerosis múltiple, bacteriana, parásita, fúngica y meningitis viral, 35 encefalitis, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia de cuerpos de Lewy, demencia del lóbulo frontal tal como enfermedad de Pick, demencias subcorticales (tales como Huntington o parálisis supranuclear progresiva), síndromes de atrofia cortical focal (tal como afasia primaria), demencias metabólicas tóxicas (como hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12) y demencias causadas por infecciones (tales como sífilis o meningitis crónica). Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la enfermedad de Alzheimer, que incluyen administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un agente o composición (por ejemplo, composición farmacéutica) descrita aquí.

40 Los compuestos de la invención y la descripción se pueden usar para tratar caquexia y enfermedades que desgastan los músculos. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar tales afecciones en las que la afección está relacionada con cáncer, enfermedades infecciosas crónicas, fiebre, desuso muscular (atrofia) y denervación, lesión nerviosa, ayuno, insuficiencia renal asociada con acidosis, diabetes e insuficiencia hepática.

45 Los compuestos de la invención y la descripción se pueden usar para tratar afecciones hiperproliferativas tales como retinopatía diabética, degeneración macular, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, nefropatía IgA, cirrosis, atresia biliar, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerodermia, fibrosis inducida por radiación y fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad vascular del colágeno, sarcoidosis, enfermedades pulmonares intersticiales y trastornos pulmonares extrínsecos). El tratamiento de las víctimas de quemaduras a menudo se ve obstaculizado por la fibrosis, de este modo, una realización adicional de la aplicación es la administración tópica o sistémica de los inhibidores para tratar quemaduras. El cierre de heridas después de la cirugía a menudo se asocia 50 con cicatrices desfigurantes, que pueden prevenirse mediante la inhibición de la fibrosis. De este modo, en ciertas realizaciones, la solicitud se refiere a un método para la prevención o reducción de cicatrices. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar afecciones isquémicas o lesión por reperfusión, por ejemplo, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad oclusiva arterial (oclusiones cardíacas, cerebrales, arteriales periféricas y vasculares), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad de la arteria coronaria), infartos, 55 insuficiencia cardíaca, pancreatitis, hipertrofia miocárdica, estenosis y reestenosis.

Los compuestos de la invención y descripción se pueden usar para la inhibición de TNFalfa para prevenir y/o tratar el choque séptico.

Los compuestos de la invención y descripción se pueden usar para inhibir la presentación de antígenos en una célula, incluyendo la exposición de la célula a un agente descrito aquí. Un compuesto de la invención se puede usar para tratar afecciones relacionadas con el sistema inmune tales como alergia, asma, rechazo de órganos/tejidos (enfermedad de injerto contra huésped) y enfermedades autoinmunes, que incluyen, pero no están limitadas a, lupus, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedades inflamatorias del intestino (tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). De este modo, una realización adicional es un método para modular el sistema inmune de un sujeto (por ejemplo, inhibir el rechazo de trasplantes, alergias, enfermedades autoinmunes y asma), que incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o descripción.

Los compuestos de la invención y descripción se pueden usar en métodos para alterar el repertorio de péptidos antigénicos producidos por el proteasoma u otro ensamblaje de proteína con actividad multicatalítica. Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para inhibir la degradación de IKB-alfa, que incluyen poner en contacto la célula con un agente identificado aquí. Una realización adicional es un método para reducir el contenido celular de NF-KB en una célula, músculo, órgano o sujeto, que incluye poner en contacto la célula, músculo, órgano o sujeto con un compuesto de la invención o descripción. Los compuestos de la invención y descripción se pueden usar en métodos para afectar a los ciclos de células eucarióticas dependientes de ciclina. Los compuestos de la invención y descripción se pueden usar en métodos para tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto (por ejemplo, cáncer, psoriasis o restenosis). Los compuestos de la invención y descripción se pueden usar para tratar la inflamación relacionada con ciclina en un sujeto. Una realización es un método para tratar la apoptosis relacionada con p53, que incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o descripción. En otra realización, los agentes de la presente solicitud son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones causadas por parásitos protozoarios. En algunas de tales realizaciones, los agentes son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en los seres humanos causadas por un parásito protozoo seleccionado de *Plasmodium* sps., *Trypanosoma* sps., *Leishmania* sps., *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba invadens* y *Giardia Lamblia*. En ciertas realizaciones, los agentes son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y ganado causadas por un protozoo parásito seleccionado de *Plasmodium hermani*, *Cryptosporidium* sps., *Echinococcus granulosus*, *Eimeria tenella*, *Sarcocystis neurona* y *Neurospora crassa*. Otros compuestos útiles como inhibidores del proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasitarias se describen en el documento WO 98/10779.

En particular, los métodos de tratamiento incluyen inhibir, detener, mejorar, minimizar y/o eliminar malos estados asociados con la incapacidad de las células para metabolizar, degradar o si no retirar las proteínas y péptidos marcados con ubiquitina porque el marcador se ha escindido, degradado, retirado o si no vuelto disfuncional como resultado de la actividad del dominio metaloproteasa de P97. Se incluyen métodos en los que un trastorno humano caracterizado por una degradación anormal del péptido regulador que da como resultado una excesiva proliferación celular o señalización celular. Los métodos se refieren a la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o formulación farmacéutica descrita anteriormente, de modo que la degradación anormal del péptido regulador se mejora, reduce o inhibe. En particular, los trastornos humanos incluyen un cáncer o un trastorno inmune, un cáncer resultante de la sobreexpresión de c-Myc o la expresión de una forma oncogénica de la proteína K-Ras. Los métodos también incluyen la inhibición o mejora de la actividad del dominio de metaloproteasa de P97 en un paciente humano que padece actividad anormal del dominio de metaloproteasa de P97 en proteínas modificadas con ubiquitina. Como se describe anteriormente, estos métodos implican administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o formulación farmacéutica descrita anteriormente de modo que la actividad anormal del dominio de metaloproteasa de P97 se mejora, se reduce o se inhibe.

Diagnóstico

Varias proteínas celulares están sujetas a un proceso proteolítico durante la maduración o activación. Las composiciones identificadas aquí también pueden ser útiles como agentes de diagnóstico (por ejemplo, en kits de diagnóstico o para uso en laboratorios clínicos) para explorar proteínas (por ejemplo, enzimas, factores de transcripción) procesadas por hidrolasas, que incluyen el proteasoma. Los agentes también son útiles como reactivos de investigación para unirse específicamente a la subunidad o cadena alfa X/MB 1 e inhibir las actividades proteolíticas asociadas con ella. Por ejemplo, se puede determinar la actividad de (e inhibidores específicos de) otras subunidades del proteasoma.

Los compuestos de la invención y descripción identificados aquí se pueden usar para determinar si un proceso o resultado celular, de desarrollo, o fisiológico está regulado por actividad proteolítica. Uno de tales métodos incluye obtener un organismo, una preparación celular intacta o un extracto celular; exponer el organismo, la preparación celular o el extracto celular a un agente identificado aquí; exponiendo el organismo, preparación celular o extracto celular a una señal y monitorizando el proceso o resultado. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 7.741.432.

Los compuestos de esta invención y descripción se pueden usar como parte de un ensayo de diagnóstico. Por ejemplo, se pueden obtener células de un paciente y se puede realizar un ensayo para determinar si es probable que los compuestos de la invención sean compuestos terapéuticos efectivos para ese paciente. Las células obtenidas del paciente pueden ser, por ejemplo, células cancerosas de un tumor. Las células se pueden cultivar y los compuestos de la invención y descripción se pueden aplicar para determinar cómo responden las células

cancerosas.

El aspecto de Diagnóstico de la invención también incluye un ensayo para la determinación de la inhibición de la actividad de P97. El ensayo implica combinar un material enzimático de P97 con un sustrato de proteína y determinar si un potencial candidato inhibidor funcionará en este ensayo para disminuir la actividad enzimática. El material enzimático de P97 es un estándar o se toma de células de un paciente. El sustrato proteínico de manera similar es un estándar o se toma de las células de un paciente. En particular, el sustrato proteínico se selecciona del grupo que consiste en una proteína modificada por una ubiquitina, una proteína modificada por un modificador de tipo ubiquitina y una proteína modificada por una cadena de ubiquitina que se puede aislar de las células de un paciente. La combinación del material enzimático de P97 y el sustrato de proteína produce un medio enzimático. Para este medio, el sustrato proteínico se modifica con un marcador que es detectable por medida de peso molecular, interacción espectroscópica o determinación del R_f cromatográfico,

Después del aislamiento y marcado, el medio enzimático se manipula para realizar una primera medida del medio enzimático con relación al sustrato proteínico solo en el que la primera medida se realiza mediante la detección del marcador.

Después del primer procedimiento de medida, se combina un potencial candidato inhibidor con el sustrato proteínico marcado y se añade el material enzimático de P97 para producir un medio candidato.

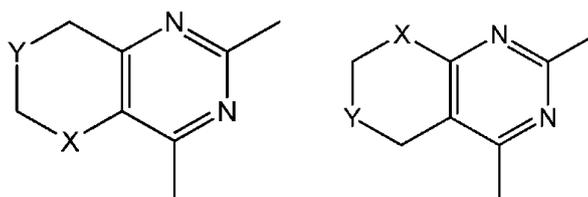
El medio candidato se manipula para realizar una segunda medida del medio candidato con relación al sustrato proteínico solo en el que la segunda medida se realiza por detección del marcador.

Finalmente, la capacidad del candidato inhibidor para que sea un tratamiento efectivo para el paciente que lo necesita se evalúa comparando la primera y la segunda medida para identificar un candidato que demuestre por lo menos alrededor de un 50% de inhibición a una concentración de no más de 500 micromolar en el medio candidato, siendo la diferencia entre la primera y la segunda medida por lo menos alrededor de 50%, siendo la segunda medida mayor que la primera medida

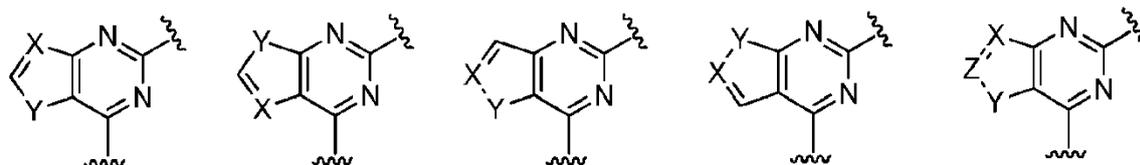
Realizaciones adicionales de los compuestos de la invención y descripción

Las realizaciones adicionales de los compuestos de la invención y descripción incluyen las siguientes variaciones de la estructura central, el resto Het y los sustituyentes de R^3 a R^6 , AH, QH, R^{10} y R^{11} . Cada una de estas variaciones se puede combinar con cualquier otra variación que sea apropiada para la estructura final de la pirimidina o quinazolina condensada deseada para formar un compuesto de pirimidina condensada completo de la invención o descripción o compuesto de quinazolina de la descripción.

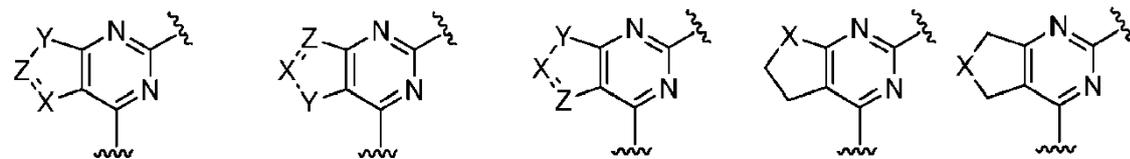
Las realizaciones de la estructura central incluyen las representadas en la siguiente tabla. Además, las realizaciones de la estructura central con relación a la fórmula genérica X dada anteriormente incluyen:



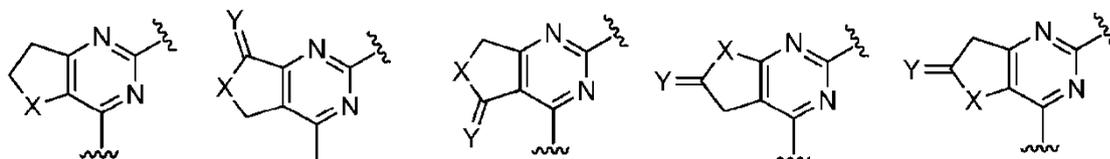
en las que X e Y se seleccionan independientemente de C, N, O o S. Realizaciones adicionales incluyen los siguientes anillos bicíclicos 6:6 en los que X puede ser S así como C, N u O. Las sustituciones C, N y O de X para los anillos bicíclicos 6:6 sin Y son preferidas y las sustituciones C y N para X sin Y en tales anillos bicíclicos 6:6 son especialmente preferidas.



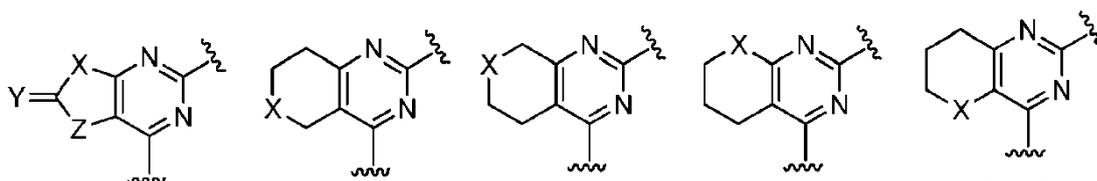
X=C, N; Y=N,O,S X=C, N; Y=N,O,S X=C, N; Y=N,O,S X=C, N; Y=N,O,S X,Z=C, N; Y=N,O,S



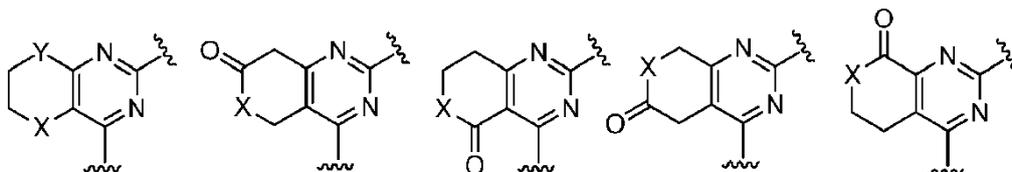
X,Z=C, N; Y=N,O,S X,Z=C, N; Y=N,O,S X,Z=C, N; Y=N,O,S X=C,N,O,S X=C,N,O,S



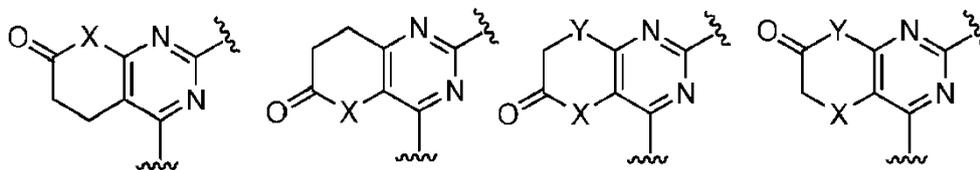
X=C,N,O,S X=O,N, Y=O,S X=O,N, Y=O,S X=O,N, Y=O,S X=O,N, Y=O,S



X,Z=O,N, Y=O,S X=O,N,C X=O,N,C X=O,N,C X=O,N,C

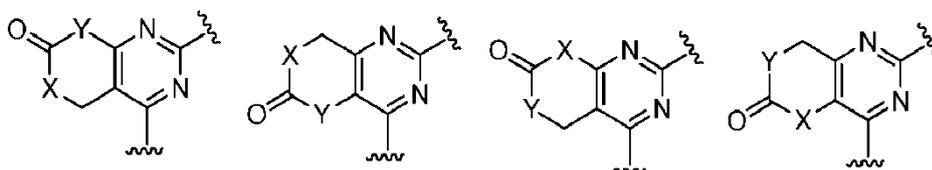


X,Y=O,N,C X=O,N,C X=O,N,C X=O,N,C X=O,N,C



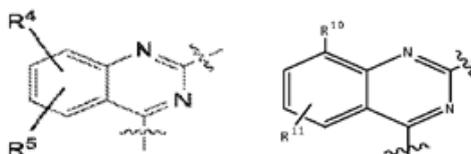
X=O,N,C X=O,N,C X,Y=O,N,C X,Y=O,N,C

5



X,Y=O,N X,Y=O,N X=O,N X=O,N

Además de las estructuras de pirimidina condensada anteriores en las que el anillo A está saturado o parcialmente saturado, la realización de quinazolina de la estructura de pirimidina condensada es también preferida. Estas estructuras de quinazolina incluyen las siguientes estructuras.



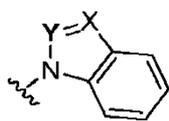
Estructuras de quinazolina

10

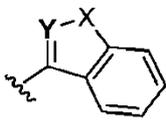
La primera estructura de quinazolina es de la fórmula X de pirimidina condensada. La segunda estructura es de la

fórmula XX de quinazolina sustituida. De estas estructuras de pirimidina condensada, las estructuras más preferidas son las pirimidinas condensadas 6:6 representadas anteriormente en las que el anillo A está saturado o parcialmente saturado y la designación X es C, N u O. Las estructuras más preferidas son las pirimidinas condensadas 6:6 representadas anteriormente en las que el anillo A está saturado y la designación X es C, N u O.

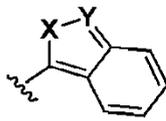
- 5 Cada una de estas estructuras centrales se puede combinar en la posición 2 con cada uno de los siguientes restos Het para formar la estructura sustituida con Het con G como un enlace o para formar el grupo QH de la Fórmula XX



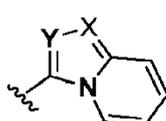
X, Y=C, N



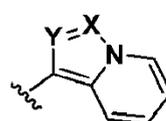
X=O, N, S;
Y=N, C



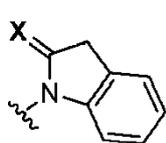
X=O, N, S;
Y=N, C



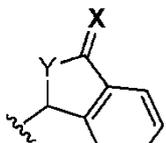
X, Y=N, C



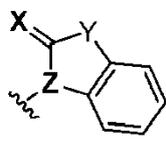
X, Y=N, C



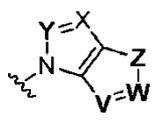
X=O, nada;



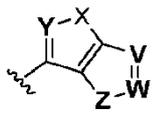
X=O, nada;
Y=O, N



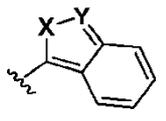
X=O, nada;
Y=O, N
Z=C, N



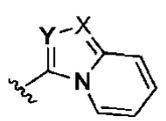
X, Y=C, N
V, W=C, N
Z=N, O, S



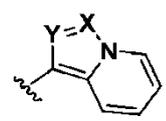
X, Y=C, N
V, W=C, N
Z=N, O, S



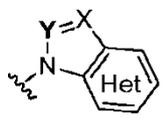
X=O, N, S;
Y=N, C



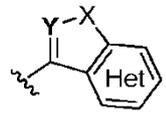
X, Y=N, C



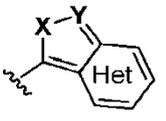
X, Y=N, C



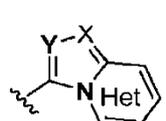
X, Y=C, N



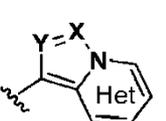
X=O, N, S;
Y=N, C



X=O, N, S;
Y=N, C



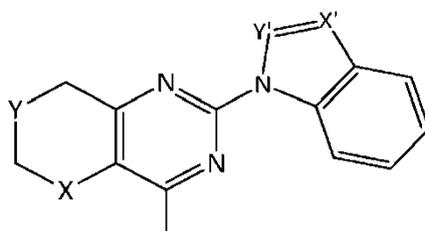
X, Y=N, C



X, Y=N, C

10

Los grupos Het preferidos incluyen los restos indol y benzimidazol. Por ejemplo, la penúltima estructura central se puede combinar con el primer resto Het para formar una estructura sustituida con Het de la siguiente estructura en la que X e Y pueden ser N, C u O, preferentemente X es C o N y Y es C; y X' e Y' pueden ser C o N; preferentemente Y' es C y X' es C o N.



15

Se entiende que en todas estas realizaciones de estructuras, la designación de X o Y como N también significa que el tercer sustituyente en nitrógeno es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20

Para completar estas estructuras de compuestos de pirimidina condensada, se puede añadir el sustituyente en la posición 4 del anillo de pirimidina. Las realizaciones de este sustituyente (-CR³-R⁶-Ar o -AH) incluyen bencilamina, bencilo, metilamina, fenetilamina, fenetilo, metilamina, fenpropilamina, fenpropilmetilamina, aminometiltiofeno, aminoetilthiofeno, aminopropiltiofeno, aminometilpiridina, aminoetilpiridina, aminopropilpiridina, aminometilpirrol, aminoetilpirrol, aminopropilpirrol, los derivados N-metilo de los compuestos de tiofeno, piridina y pirrol, y sus versiones sustituidas en las que el sustituyente está en cualquier posición en el resto fenilo, tiofeno, piridina o pirrol y es un alquilo de 1 a 4 carbonos, halógeno, nitrilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 carbonos, carboxilo, carboxamida, amina,

alquilamina de 1 a 4 carbonos, dialquilamina de 1 a 4 carbonos en cada grupo alquilo, metoxialquilamina de 1 a 4 carbonos en el grupo alquilo, perfluoroalquilo de 1 a 4 carbonos, N-alquilcarbamoilo, O-alquilcarbamoilo, urealilo, N-alquilureailo y éster carboxílico de 1 a 4 carbonos en el grupo éster.

- Los sustituyentes químicos de R³ a R⁶, R¹⁰ y R¹¹ añadidos a cualquiera de estas estructuras centrales o al resto Het o QH específicamente delineados anteriormente se pueden colocar en cualquiera de las localizaciones designadas anteriormente de la estructura central o Het o QH como se indica por los números de posición anteriores. Preferentemente, se añaden de uno a cuatro sustituyentes químicos, preferentemente, uno o dos, más preferentemente uno. Los sustituyentes químicos usados con cualquiera de las anteriores estructuras y/o restos Het incluyen cualquiera de los siguientes sustituyentes así como cualquier combinación de los mismos. Las designaciones numéricas para los carbonos incluyen todos los enteros entre el número más bajo y el más alto. También se incluyen números individuales de átomos de carbono separados y distintos de otros números del mismo grupo. Por ejemplo, para un alquilo de 1 a 6 carbonos, se incluye un grupo alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, así como cada designación numérica individual separada y distinta de otras designaciones numéricas, de modo que un alquilo de 1 a 6 carbonos incluye por separado, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.
- 1) Alquilo y alquilo ramificado de 1 a 6 carbonos,
 - 2) Alcoxi y alcoxi ramificado de 1 a 6 carbonos,
 - 3) Amina y aminoalquilo (por ejemplo, -NHR y -NR₂)
 - 4) Ácido carboxílico,
 - 5) Éster carboxílico en el que el grupo alcoxi del éster es de 1 a 6 átomos de carbono ramificados o lineales o el grupo esterificante de alcohol es fenoxi,
 - 6) Ácido o éster carboxílico de alquilenilo ramificado o lineal o éster de 2 a 7 carbonos en el grupo alquilenilo y de 1 a 6 carbonos ramificados o lineales en el grupo éster,
 - 7) Alquilenilamina ramificada o lineal de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, -R-NH₂),
 - 8) Perfluoroalquilo ramificado o lineal de 1 a 6 carbonos,
 - 9) Trifluoroalquilo ramificado o lineal de 1 a 6 carbonos en el que el grupo trifluoro está en el carbono del extremo o terminal,
 - 10) Hidroxilo,
 - 11) Alquilenilhidroxilo ramificado o lineal de 1 a 6 carbonos,
 - 12) Carboxamida, por ejemplo, -CONH₂
 - 13) Aminocarbonilalquilo, por ejemplo, -NHCOR, en la que R es alquilo de 1 a 6 carbonos,
 - 14) Alquilenilcarboxiamida ramificada o lineal de 1 a 6 carbonos, por ejemplo, -RCONH₂,
 - 15) Alquilenioaminocarbonilalquilo, por ejemplo, -RNHCOR, en la que el alquilenilo es ramificado o lineal y tiene de 1 a 6 carbonos y el alquilo es ramificado o lineal y tiene de 1 a 6 carbonos,
 - 16) Carboxamida N-sustituida, en la que el sustituyente en N es un grupo arilo, grupo heteroarilo o grupo heterociclo como se define en la sección DEFINICIONES, por ejemplo, -CONHAr o -CONHHet,
 - 17) Carboxamida N-sustituida en la que el sustituyente en N es un grupo alcarilo, un grupo alquheteroarilo o un grupo alquheterociclo como se define en la sección DEFINICIONES, y en la que el grupo "alqu" es un grupo alquilenilo o alquilenilo ramificado de 1 a 6 carbonos, por ejemplo, -CONH-R-Ar o -CONH-R-Het,
 - 18) Carboxamida N-sustituida en la que el sustituyente en N es un grupo alquilo ramificado o lineal de 1 a 10 carbonos, su versión polifluorada, o una versión sustituida del mismo, por ejemplo, -CONH-R, en la que el sustituyente del grupo alquilo es halógeno, ciano, carboxilo, éster de 1 a 6 carbonos de cadena lineal o ramificada en la porción alcoxi o fenoxi, carboxamida, sulfoxamida, alcoxi de 1 a 6 carbonos, urea, carbamato de 1 a 10 carbonos, amina, mono- o di-alquilamina que tienen de 1 a 6 carbonos en el grupo alquilo, siendo el grupo alquilo lineal o ramificado, hidroxialquilo de 1 a 10 carbonos de cadena ramificada o lineal o un grupo cicloalquilo como se define en la sección DEFINICIONES,
 - 19) Los grupos preferidos arilo, heteroarilo y heterociclo para 16 y 17 incluyen fenilo, fenilo sustituido con halógeno, aminofenilo, ácido benzoico, toliilo, xililo, anisolilo, trifluorometilfenilo, bencilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, tetrahidronaftaleno, ciclohexilo o ciclohexilo sustituido con alquilo, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 carbonos, ciclohexilo o ciclohexilo sustituido con alquilo, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 carbonos, ciclopentilo o ciclopentilo sustituido con alquilo, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 carbonos, pirazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo,

pirimidinilo, morfolinilo, pirrolilo, tiofenilo, versiones sustituidas de cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo o heterociclo anteriores en los que el sustituyente químico es halógeno, ciano, carboxilo, éster de 1 a 10 carbonos de cadena ramificada o lineal en la porción alcoxi o fenoxi, amina, carboxamida, sulfoxamida, urea, carbamato de 1 a 10 carbonos, hidroxilo, tiol, alcoxi, anisolilo, fenilo, bencilo o un grupo cicloalquilo como se define en la sección de DEFINICIONES,

20) Derivados de 16, 17 y 18 en los que el N de la carboxamida tiene un segundo sustituyente y el segundo sustituyente es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 carbonos,

21) carboxiamida N-sustituida en la que el sustituyente en N es un mono-, di-, tri- o tetra-aminoácido y los restos aminoácido incluyen glicinilo, alaninilo, leucinilo, valinilo, fenilalaninilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, serinilo, aspariginilo, glutaminilo, aspártico, glutámico de modo que los restos aminoácido se pueden combinar en cualquier combinación de dos, tres o cuatro restos que incluyen, pero no están limitados a, un tetrámero de cuatro restos diferentes, un tetrámero de dos y dos restos diferentes, un tetrámero de tres de un resto y uno de un resto diferente, un trímero de dos de un resto y uno de otro resto o un trímero de tres restos diferentes, un dímero de dos restos diferentes del mismo resto y un monómero de cualquiera de los restos designados. El nitrógeno de un resto aminoácido puede servir como el nitrógeno del grupo carboxiamida. El C terminal del monómero, dímero o trímero de aminoácido puede ser un ácido carboxílico o una carboxamida. El orden de los restos aminoácido en el tetrámero, trímero o dímero puede ser cualquier orden.

22) Cualquiera de los sustituyentes designados por los números 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 13, 16, 17 o 18 que adicionalmente incluye cualquier grupo funcional seleccionado de F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, azido, CF₃, OCF₃, R', O (oxo), S (tiono), metilenodioxi, etilenodioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' en las que R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y en las que el resto basado en carbono puede en sí mismo estar sustituido adicionalmente; por ejemplo, en las que R' puede ser hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en las que cualquier alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

23) Además de los grupos de sustituyentes expuestos en 1 a 22 anteriormente, cada sustituyente individual y combinación individual se incluye por separado e individualmente como si se citara individualmente.

24) Las realizaciones adicionales de los compuestos de la invención o descripción incluyen adicionalmente cada compuesto individual enumerado en las Tablas de compuestos anteriores.

Ejemplos

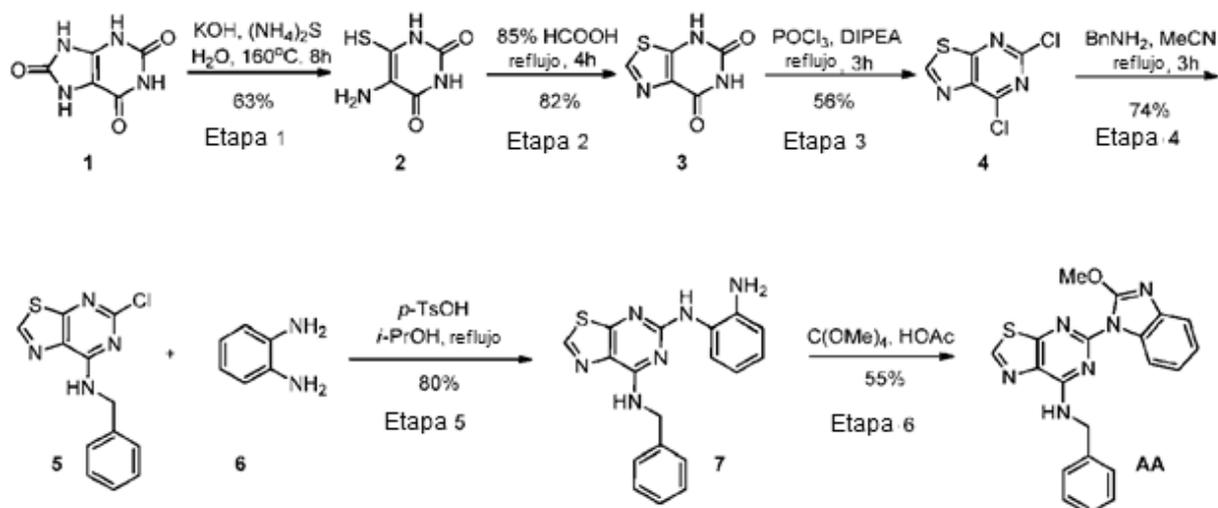
Lo siguiente describe la preparación de compuestos representativos de la invención y la descripción con mayor detalle. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Las personas de experiencia en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados.

Las personas expertas en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a las síntesis de los compuestos y a los métodos de uso de los mismos descritos en este documento. Aunque se representan y describen aquí ciertas realizaciones ejemplares, se apreciará que el compuesto de la invención se puede preparar según los métodos generalmente disponibles para una persona de experiencia media en la técnica.

A menos que se indique lo contrario, todos los disolventes, productos químicos y reactivos se obtuvieron comercialmente y se usaron sin purificación. Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron en CDCl₃, d₆-DMSO, CD₃OD o d₆-acetona a 25°C a 300 MHz en un espectrómetro OXFORD (Varian) con desplazamiento químico (δ, ppm) dado con relación con TMS como patrón interno. Los cromatogramas y espectros de masas de HPLC-MS se obtuvieron con el sistema Shimadzu LC-MS-2020. Los instrumentos de HPLC preparativa usados para purificar algunos compuestos eran un Gilson GX-281 (Gilson) o un sistema de gradiente preparativo P230 (Elite). Las separaciones de HPLC quiral preparativa se realizaron usando un sistema de gradiente preparativo Elite P230, un Thar Prep-80 o Thar SFC X-5. Las reacciones que usan irradiación de microondas se realizaron en un instrumento CEM Discover SP.

Ejemplo 1

Síntesis de N-bencil-5-(2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-amina (AA):



5 A una disolución a 0°C de 1H-purina-2,6,8(3H,7H,9H)-triona **1** (3,0 g, 17,8 mmol) en agua fría (30 ml) se añadieron hidróxido de potasio (1,0 g, 17,8 mmol) y una disolución de sulfuro de amonio acuoso (17%, 100 ml). La mezcla se agitó y a continuación se calentó en un recipiente de reacción sellado con tapa durante 8 h a 180°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y los cristales de color amarillo dorado de la sal de amonio de 6-tiouramilo **2** se recogieron por filtración y se lavaron con agua (50 ml) (2,0 g, 63%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 160,01; encontrado 160,11. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 14,09 (ancho, 1H), 11,79 (s, 1H), 11,61 (s, 3H).

10 Una suspensión de 6-tiouramilo **2** (1,6 g, 10,1 mmol) en ácido fórmico (40 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, la mezcla resultante se enfrió y se filtró para proporcionar el intermedio **3** (1,4 g, 82%) en forma de un polvo amarillo. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 168,99; encontrado 169,0. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 10,43 (s, 1H), 8,68 (s, 2H).

15 A una disolución a 0°C del intermedio **3** antes mencionado (1,4 g, 8,3 mmol) en etildisopropilamina (2,1 g, 16,6 mmol) se añadió oxiclورو de fósforo (30 ml), y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 3 horas. Se enfrió a continuación a temperatura ambiente, los disolventes se retiraron a vacío, y el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron para dar el intermedio **4** (955 mg, 56%) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H).

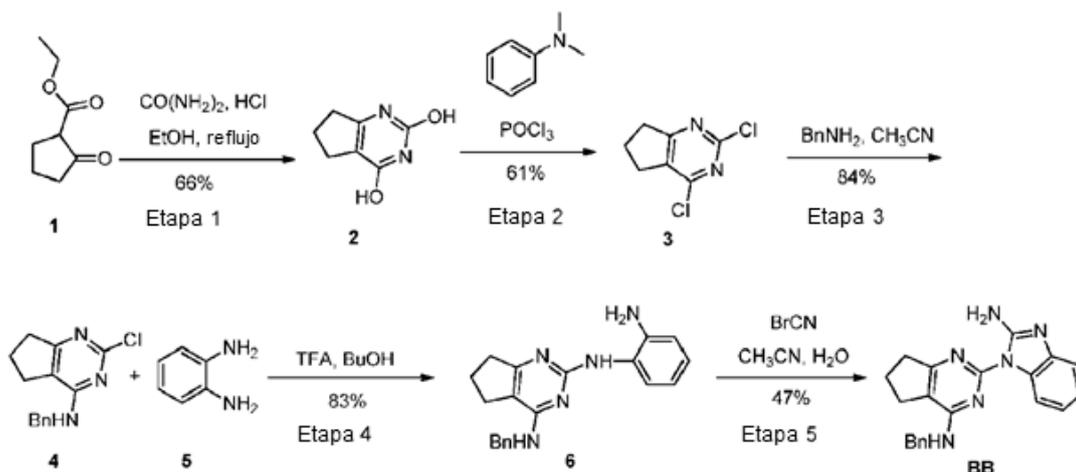
20 A una disolución a 0°C de 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina **4** (950 mg, 4,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió bencilamina (593 mg, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió y se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto **5** (950 mg, 74%) en forma de un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 7,52-7,27 (m, 5H), 6,63 (ancho, 1H), 4,80 (s, 2H).

25 A una disolución a 0°C del intermedio **5** (100 mg, 0,36 mmol) y benceno-1,2-diamina (47 mg, 0,43 mmol) en isopropanol (10 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (6,2 mg, 0,036 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 20:1) para proporcionar el compuesto deseado **7** (100 mg, 80%) en forma de un sólido. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 349,42; encontrado 349,40.

35 A una disolución a 0°C del intermedio **7** antes mencionado (50 mg, 0,14 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió tetrametoximetano (40 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se enfrió con agua (3 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto final deseado **AA** (30 mg, 55%) en forma de un sólido. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 389,11; encontrado 389,45. Pureza por HPLC (214 nm): 95%. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,22 (m, 6H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,12 (s, 3H).

Ejemplo 2

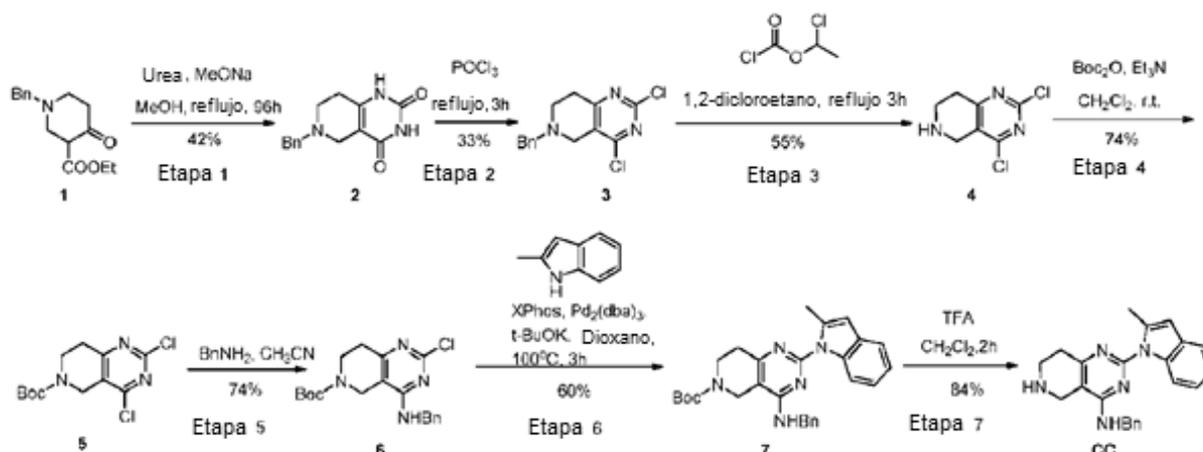
Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (BB)



- 5 Una disolución de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo **1** (10 ml, 67 mmol), urea (6,07 g, 101 mmol) y ácido clorhídrico (1 ml) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a continuación hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío, el residuo se diluyó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (5%, 25 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y el precipitado se recogió y se secó para dar el dialcohol **2** (6,77 g, 66%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 153,15; encontrado 153,09.
- 10 Una disolución del dialcohol **2** mencionado anteriormente (4 g, 26 mmol), N,N-dimetilbencenamina (6,6 ml, 52 mmol) en oxiclورو de fósforo (80 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se enfrió con agua helada (20 ml), el sólido precipitado se recogió, se lavó con hexano (3 x 50 ml) y se secó para dar el compuesto **3** (3 g, 61%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 190,04; encontrado 190,10.
- 15 A una disolución a 0°C del intermedio **3** antes mencionado (2 g, 10,6 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió fenilmetanamina (2,9 g, 26,5 mmol). A continuación, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **4** deseado (2,3 g, 84%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 260,73; encontrado 260,64.
- 20 A una disolución a 0°C del intermedio **4** (300 mg, 1,16 mmol) y benceno-1,2-diamina (138 mg, 1,38 mmol) en n-butanol (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,05 ml). A continuación, la disolución resultante se agitó a 90°C durante 2 horas. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el producto deseado **6** (320 mg, 83%) en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 332,41; encontrado 332,56.
- 25 A una disolución a 0°C del intermedio **6** antes mencionado (100 mg, 0,3 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (8 ml) se añadió bromuro de cianógeno (64 mg, 0,6 mmol). A continuación la disolución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se enfrió con hidróxido de amonio acuoso saturado (10 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **BB** deseado (50 mg, 47%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 357,42; encontrado 357,40. 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,05 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,68 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H).

Ejemplo 3

- 35 Síntesis de N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidin-4-amina (CC)



A una disolución a 0°C de hidrocloreto de 1-bencil-4-oxopiperidina-3-carboxilato de etilo **1** (6,0 g, 20,2 mmol), urea (2,54 g, 42,42 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió NaOMe (6,14 g, 113,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **2** deseado (2,2 g, 42%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 258,29; encontrado 258,30.

Una disolución del intermedio **2** (2,2 g, 8,56 mmol) en POCl₃ (25 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua helada (50 ml), seguido de extracción con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto deseado **3** (830 mg, 33%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 295,18; encontrado 295,20.

A una disolución a 0°C del intermedio **3** (700 mg, 2,39 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (1,02 g, 7,71 mmol), la disolución resultante se agitó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a vacío, el residuo se disolvió con MeOH (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto deseado **4** (270 mg, 55%) en forma de un sólido. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 205,06; encontrado 205,14.

A una disolución a 0°C del intermedio **4** (270 mg, 1,33 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron (Boc)₂O (348 mg, 1,6 mmol) y TEA (200 mg, 2,0 mmol). La disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se diluyó con agua (30 ml) y DCM (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **5** (300 mg, 74%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 305,17; encontrado 305,24.

A una disolución a 0°C del intermedio **5** antes mencionado (300 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió fenilmetanamina (1,07 g, 10,0 mmol). A continuación, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **6** deseado (280 mg, 74%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 375,15; encontrado 375,04.

A una disolución a 0°C del intermedio **6** (100 mg, 0,267 mmol), 2-metil-1H-indol (35 mg, 0,267 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron t-BuOK (60 mg, 0,534 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,026 mmol) y x-Phos (13 mg, 0,026 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **7** (75 mg, 60%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 470,58; encontrado 470,63.

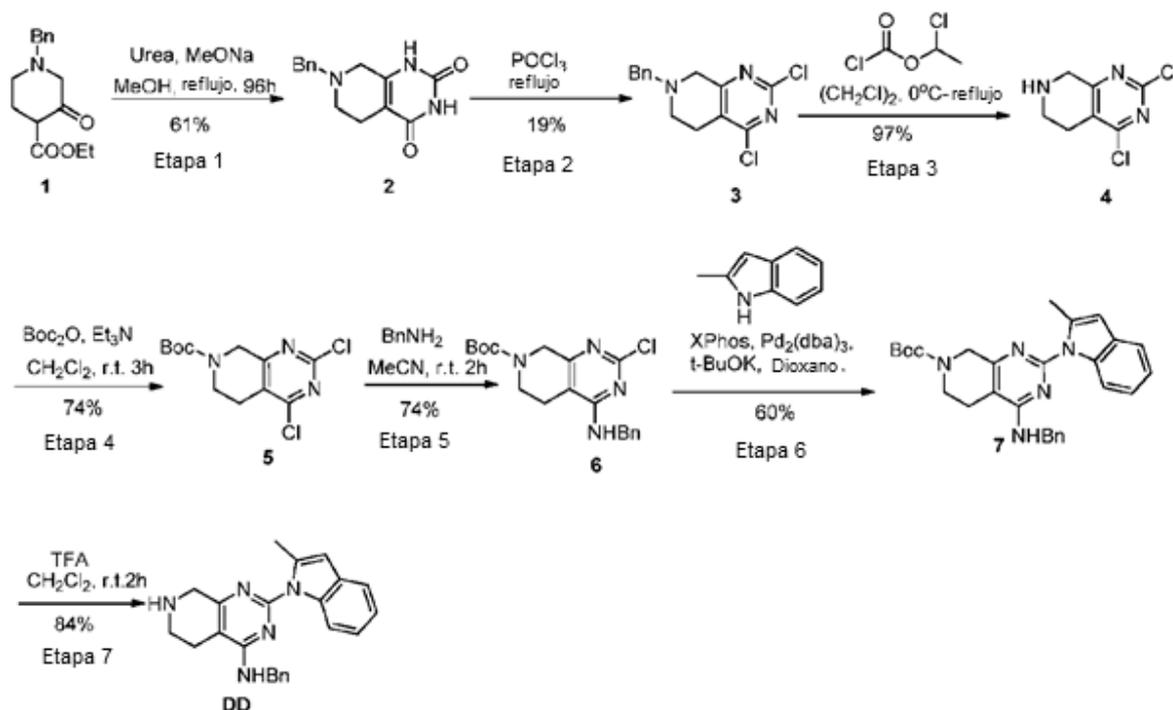
El producto intermedio **7** antes mencionado (75 mg, 0,16 mmol) se trató con una disolución de HCl en acetato de etilo (2 M, 10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se diluyó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato

de sodio. El Na_2SO_4 se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (agua / MeCN), para proporcionar el producto final **CC** (50 mg, 84%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 370,46; encontrado 370,43. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 6H), 6,86-7,01 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

5

Ejemplo 4

Síntesis de N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]pirimidin-4-amina (DD)



A una disolución a 0°C de 1-bencil-3-oxopiperidina-4-carboxilato de etilo **1** (12,0 g, 40,4 mmol) en MeOH (200 ml) se añadieron urea (5,1 g, 84,8 mmol) y NaOMe (12,3 g, 228 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 60°C durante 96 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto deseado **2** (6,3 g, 61%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 258,29; encontrado 258,30.

10

A una disolución a 0°C del intermedio **2** (3 g, 11,6 mmol) y DIPEA (1,5 g, 11,6 mmol) en DMF (1 ml) se añadió POCl_3 (25 ml). La disolución resultante se agitó a 130°C durante 2 horas y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación se vertió lentamente en agua helada (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano: metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto deseado **3** (830 mg, 33%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 295,18; encontrado 295,20. ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,316 (m, 5H), 3,536 (s, 2H), 2,945 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,207 (m, 2H).

15

20

A una disolución a 0°C del intermedio **3** (1,2 g, 4,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml), se añadió carbonocloridato de 1-cloroetano (700 mg), la disolución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró a vacío, el residuo se disolvió con MeOH (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto deseado **4** (810 mg, 97%) en forma de un sólido. LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 205,06; encontrado 205,14.

25

A una disolución a 0°C del intermedio **4** (270 mg, 1,33 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (348 mg, 1,6 mmol) y TEA (200 mg, 2,0 mmol). La disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se diluyó con agua tratada (30 ml) y DCM (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na_2SO_4 se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **5** (300 mg, 74%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 305,17; encontrado 305,24. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,624 (s, 2H), 3,739-3,700 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,848-2,811 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,472 (s, 9H).

30

35

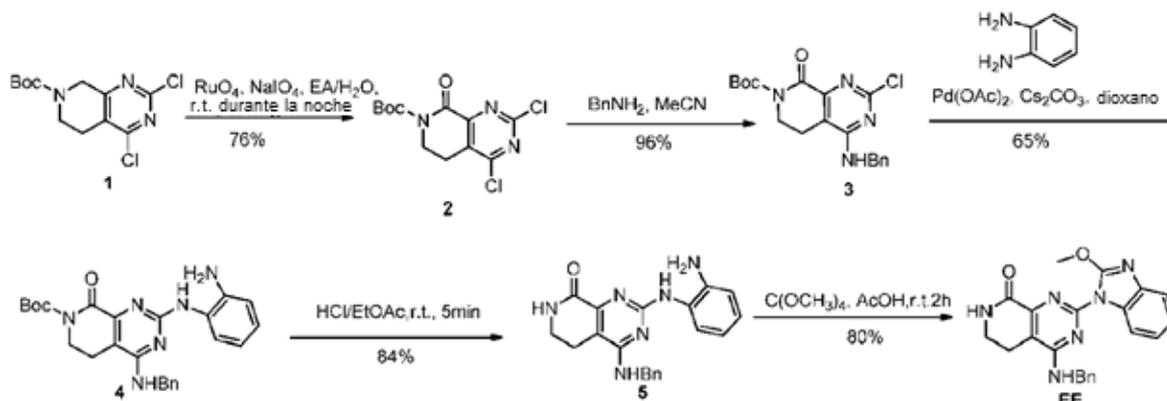
A una disolución a 0°C del intermedio **5** antes mencionado (300 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió fenilmetanamina (1,07 g, 10,0 mmol). A continuación, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **6** deseado (280 mg, 74%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 375,15; encontrado 375,04.

A una disolución a 0°C del intermedio **6** (100 mg, 0,267 mmol), 2-metil-1H-indol (35 mg, 0,267 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron t-BuOK (60 mg, 0,534 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0,026 mmol) y x-Phos (13 mg, 0,026 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **7** (79 mg, 62%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 470,58; encontrado 470,63.

El producto intermedio **7** antes mencionado (75 mg, 0,16 mmol) se trató con una disolución de HCl en acetato de etilo (2 M, 10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se diluyó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto final **DD** (50 mg, 84%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 370,46; encontrado 370,43. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,686-7,660 (m, 1H), 7,451-7,426 (m, 1H), 7,357-7,268 (m, 5H), 7,130-7,036 (m, 2H), 4,849 (s, 2H), 4,384 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,703-3,664 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,955-3,918 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 5

Síntesis de 4-(bencilamino)-2-(2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,7-dihidropirido[3,4-d]-pirimidin-8(5H)-ona (EE)



A una disolución a 0°C del intermedio **1** (300 mg, 1,01 mmol) en acetato de etilo (1 ml) se añadieron tetróxido de rutenio (149 mg, 5%, 0,045 mmol) y una disolución acuosa de peryodato de sodio (0,47 M, 2,1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **2** (238 mg, 76%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 319,16; encontrado 319,21. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,093-4,053 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,128-3,089 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,569 (s, 9H).

A una disolución a 0°C del intermedio **2** antes mencionado (238 mg, 0,74 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió fenilmetanamina (1,07 g, 10,0 mmol). A continuación, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **3** deseado (280 mg, 96%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 389,85; encontrado 389,92. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,353-7,335 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,300-7,263 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,233-7,197 (m, 1H), 4,627 (s, 2H), 4,007-3,976 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,775-2,743 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,537 (s, 9H).

A una disolución a 0°C del intermedio **3** (170 mg, 0,43 mmol) y benceno-1,2-diamina (75 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron Pd(Oac)₂ (12 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (400 mg, 1,2 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 12 horas. A continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente y los

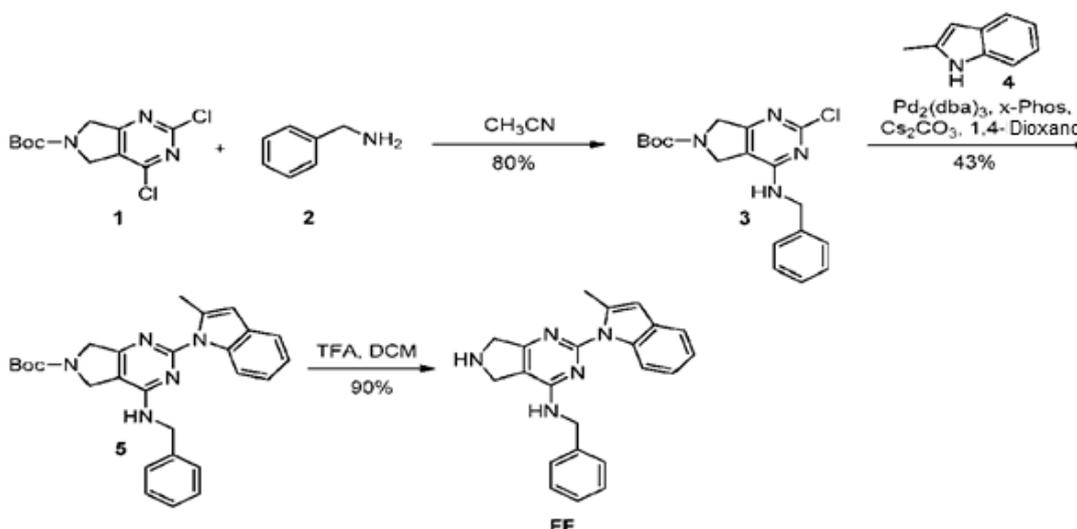
disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **4** deseado (160 mg, 65% de rendimiento). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 461,53; encontrado 461,61.

5 Se trató una disolución del intermedio **4** (75 mg, 0,16 mmol) con una disolución de HCl en acetato de etilo (2 M, 10 ml) a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se inactivó a continuación con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El Na_2SO_4 se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por pre-HPLC para proporcionar el producto final **5** (50 mg, 84%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 361,41; encontrado 361,45.

10 A una disolución a 0°C del intermedio **5** antes mencionado (50 mg, 0,14 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió tetrametoximetano (54 mg, 0,4 mmol). A continuación, la disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró después a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN / agua con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto **EE** deseado (44 mg, 80%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 401,43; encontrado 401,50. 1H -RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,449-7,310 (m, 7H), 7,156 (m, 1H), 7,021-6,985 (m, 1H), 4,753 (s, 2H), 4,123 (s, 3H), 3,626 - 3,581 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,881 - 2,836 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 6

Síntesis de N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]-pirimidin-4-amina (FF)



20 A una disolución a 0°C del intermedio **1** antes mencionado (290 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió fenilmetanamina (150 mg, 1,5 mmol). A continuación, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **3** deseado (288 mg, 80%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 361,84; encontrado 361,70.

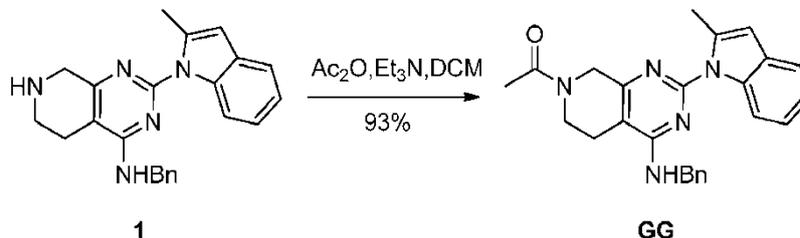
25 A una disolución a 0°C del compuesto intermedio **3** (180 mg, 0,5 mmol) y 2-metil-1H-indol (100 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (105 mg, 0,1 mmol) y x-Phos (50 mg, 0,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 horas. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na_2SO_4 se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **5** (97 mg, 43%) en forma de un sólido amarillo claro. LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 456,55; encontrado 456,40.

35 A una disolución a 0°C del compuesto **5** (97 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml), y la disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida, el residuo a continuación se disolvió con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y DCM (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na_2SO_4 se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (¿disolventes?) para proporcionar el producto final FF (67 mg, 90%). LRMS ($M + H^+$) m/z : calculado 356,44; encontrado 356,32. 1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43-7,17 (m, 5H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25

(d, J = 19,8 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 7

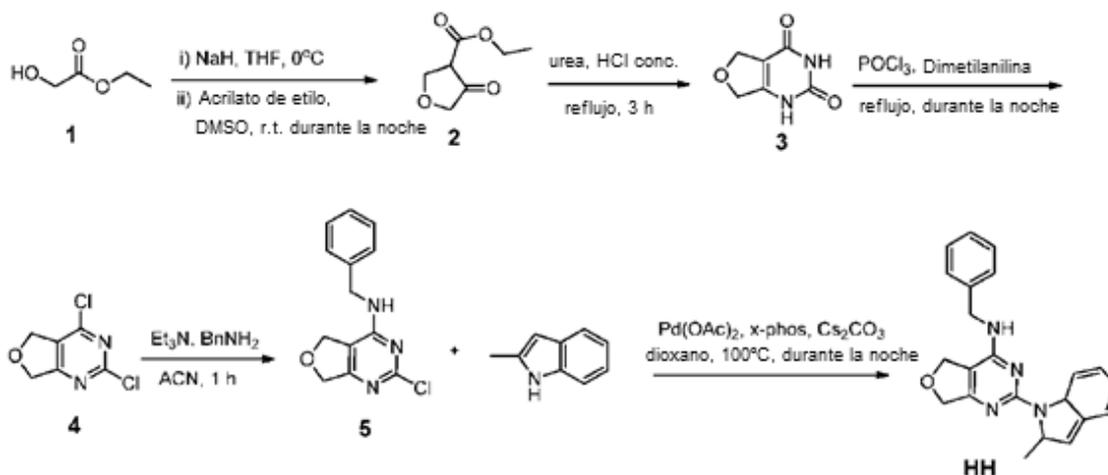
Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (GG)



- 5 A una disolución a 0°C del compuesto **1** (15 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron anhídrido acético (102 mg, 1,00 mmol) y Et₃N (101 mg, 1,00 mmol). La disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto GG (15 mg, 93% de rendimiento). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 412,50; encontrado 412,53. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43-7,17 (m, 5H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (d, J = 19,8 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
- 10

Ejemplo 8

Síntesis de N-bencil-2-(2-metil-2H-indol-1(7aH)-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (HH)



- 15 A una disolución a 0°C de 2-hidroxiacetato de etilo **1** (5 ml, 50 mmol) en THF (100 ml) se añadió NaH (60%, 2,3 g, 58 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en dimetilsulfóxido (65 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió acrilato de etilo (6,8 ml, 63 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la disolución resultante se vertió lentamente en ácido clorhídrico acuoso (10%, 250 ml). Se extrajo con éter dietílico (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el intermedio **2** (3 g, 38%) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 159,15; encontrado 159,21.
- 20

- A una disolución a 0°C del **2** mencionado anteriormente (3 g, 18 mmol) en metanol (15 ml) se añadieron urea (1,65 g, 27,6 mmol) y disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (0,75 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfrió a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Los precipitados blancos se recogieron y a continuación se suspendieron en disolución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml, 2 M), la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, la disolución resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (10%) lentamente. Los precipitados se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron para dar el intermedio **3** (1,5 g, 54%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 155,12; encontrado 155,23.
- 25
- 30

A una disolución a 0°C del **3** anteriormente mencionado (500 mg, 3,25 mmol) en oxicluro de fósforo (30 ml) se añadió dimetilanilina (500 mg, 4,13 mmol). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Los

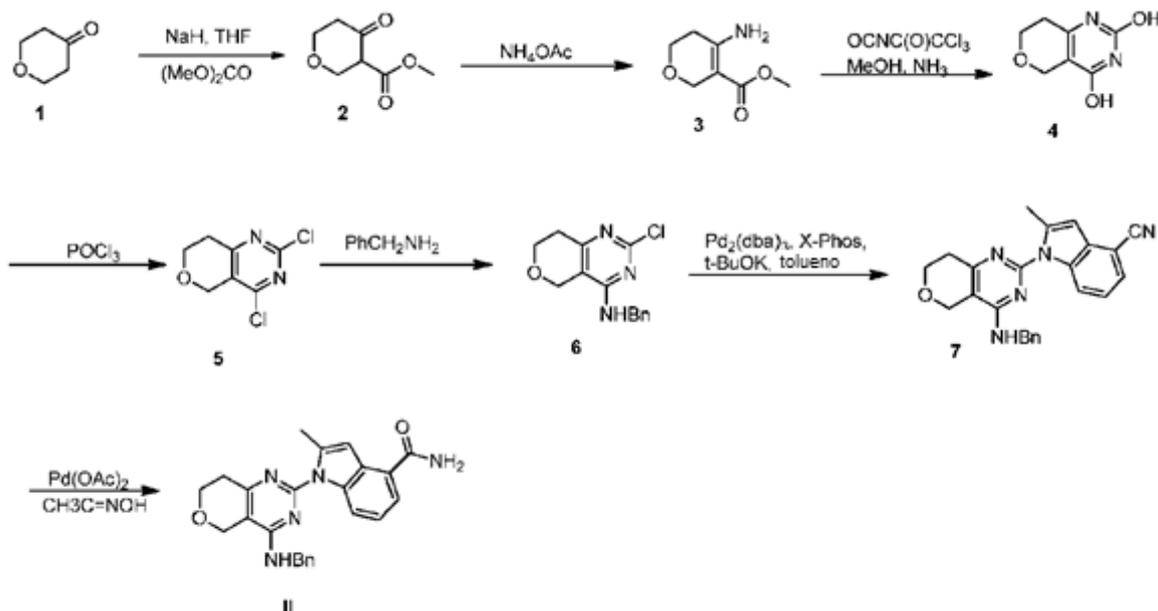
disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se vertió en hielo (100 g) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto final **4** (300 mg, 49%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 192,01; encontrado 192,10.

A una disolución a 0°C del intermedio **4** antes mencionado (300 mg, 1,58 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron fenilmetanamina (300 mg, 3 mmol) y TEA (500 mg, 3,88 mmol). A continuación, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el **5** deseado (300 mg, 73%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 262,71; encontrado 262,85.

A una disolución a 0°C del compuesto intermedio **5** (261 mg, 1,0 mmol) y 2-metil-1H-indol (130 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (650 mg, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (212 mg, 0,2 mmol) y X-Phos (100 mg, 0,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se trató en microondas a 200°C durante 2 horas. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de hexano y acetato de etilo para proporcionar el producto **HH** (150 mg, 42%). LRMS (M + H⁺) m/z: calculado 359,44; encontrado 359,65. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,14-8,11 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 5H), 7,15-7,14 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,09 - 5,06 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,03 (s, 1H).

Ejemplo 9

Síntesis de 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida (II)



A una mezcla a temperatura ambiente de NaH (60% en hexano, 10,0 g, 250 mmol) en THF (300 ml) se añadieron tetrahidropiran-4-ona **1** (10,0 g, 100 mmol) y dimetilcarbonato (21 ml, 250 mmol). A continuación la mezcla se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla final se vertió en HCl 0,01 N y Et₂O, se filtró sobre celite, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el residuo se purificó sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 50:1) para dar el producto deseado **2** (7,8 g, 49% de rendimiento). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,23 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,39 (m, 2H).

Una mezcla de **2** (1,58 g, 10 mmol) y acetato de amonio (2,3 g, 30 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se añadieron diclorometano (100 ml) y agua (20 ml), y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto **3** se disolvió en 20 ml de CH₃CN y se trató con isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (3,76 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se disolvió en NH₃ en MeOH (8 ml, 7 N) y la mezcla se calentó a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se formó un sólido y se recogió por filtración para dar el compuesto **4** (1,2 g, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,98 (ancho, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Una disolución del compuesto **4** (1,68 g, 10 mmol) en POCl_3 (10 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (10 ml), la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el producto deseado **5** (0,7 g, 34%).

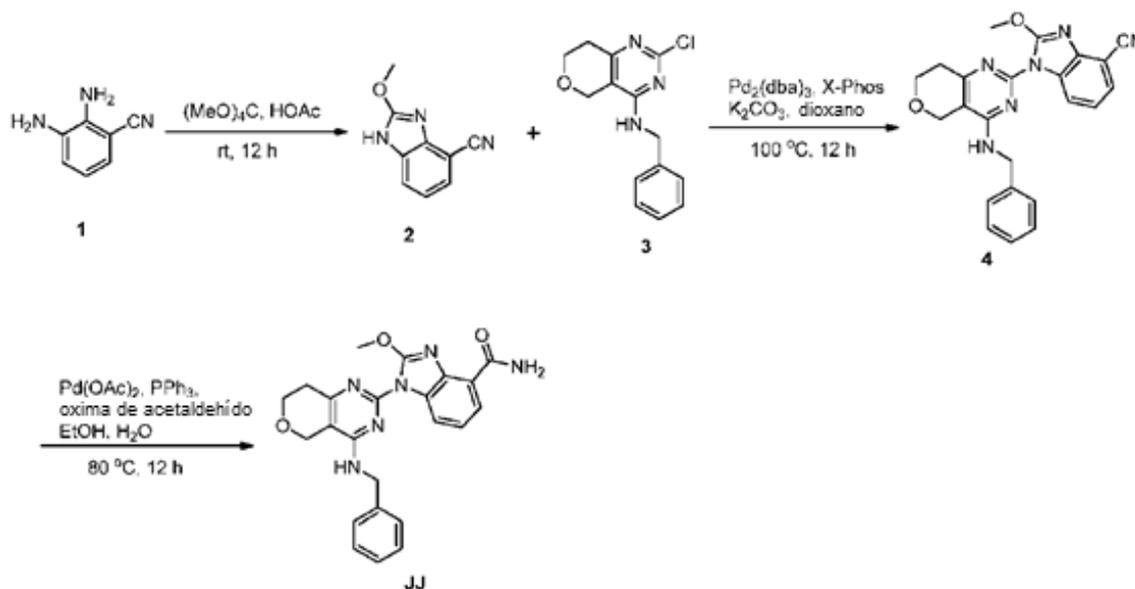
- 5 Una disolución del compuesto **5** (1,03 g, 5 mmol) en 50 ml de CH_3CN se trató con bencilamina (2,68 g, 25 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EA = 1:1) para dar el producto **6** (1,0 g, 72%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 4,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,61 (br, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H).

- 10 A una disolución de 2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo (85 mg, 0,54 mmol), compuesto **6** (150 mg, 0,54 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 mg, 0,11 mmol), X-Phos (52 mg, 0,11 mmol) y CsCO_3 (358 mg, 1 mmol). La mezcla se desgasificó 3 veces, a continuación se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para dar el producto deseado **7** (150 mg, 70% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,07 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

- 15 A una disolución del compuesto **7** (180 mg, 0,46 mmol) en etanol (8 ml) y agua (1 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0,046 mmol), PPh_3 (14 mg, 0,053 mmol) y oxima de acetaldehído (53 mg, 0,92 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano / metanol = 20:1) para dar el producto II deseado (110 mg, rendimiento del 58%). LRMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : calculado 414,19; encontrado 414,20; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_3COD) δ 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,11, (t, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 10

- 25 Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo (JJ)



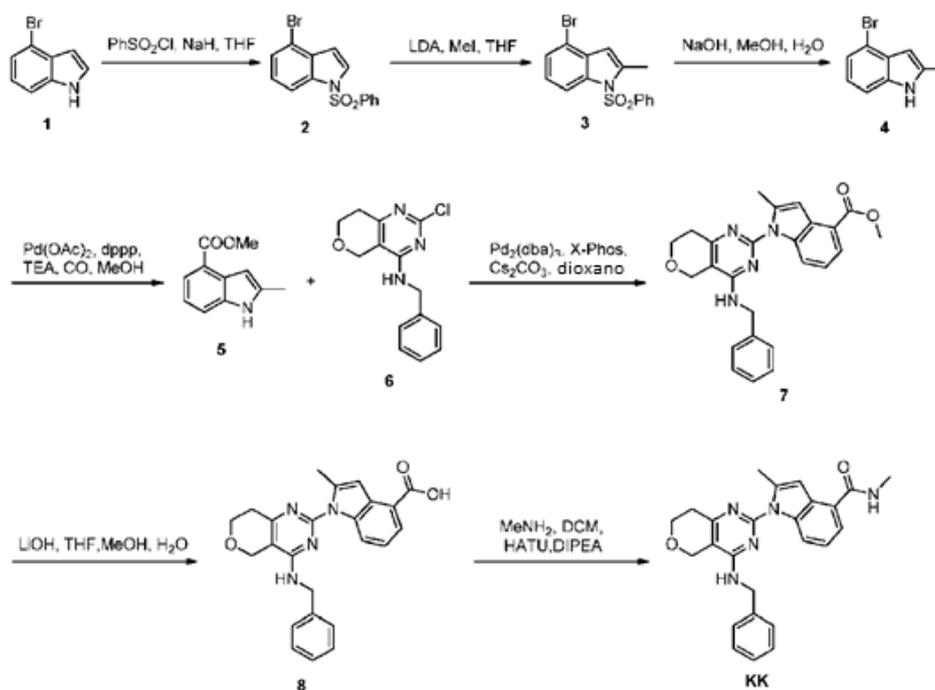
- 30 A una disolución a 0°C de 2,3-diaminobenzonitrilo **1** (0,532 g, 4,0 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió tetrametilortocarbonato (0,544 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 10:1) para dar 2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo **2** (0,61 g, 88%). LRMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : calculado 174,06; encontrado 174,17.

- 35 Una mezcla de 2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo **2** (63 mg, 0,36 mmol) y N-bencil-2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina **3** (100 mg, 0,36 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (33 mg, 0,036 mmol), X-phos (34 mg, 0,072 mg) y K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró, y el residuo resultante se purificó a continuación por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1) para dar el intermedio **4** (100 mg, 67%). LRMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : calculado 413,16; encontrado 413,20.

A una disolución del intermedio **4** (50 mg, 0,12 mmol) en etanol (4 ml) y agua (0,4 ml) se agregaron Pd(OAc)₂ (2,7 mg, 0,012 mmol), PPh₃ (6,3 mg, 0,024 mmol) y oxima de acetaldehído (14 mg, 0,24 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió y se concentró, el residuo resultante se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano / metanol = 20:1) para dar el compuesto deseado **JJ** (32 mg, 62%) en forma de un sólido. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 431,46; encontrado 431,51. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,30-9,29 (m, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,40-5,25 (m, 2H), 4,77 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 11

10 Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida (KK)



A una disolución a 0°C de 4-bromo-1H-indol (10 g, 50 mol) en THF (100 ml) se añadió NaH (96%, 1,4 g, 56 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se añadió lentamente PhSO₂Cl (8,8 g, 0,05 mol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. A continuación, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para dar 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol **2** (10 g, 60%). LRMS ((M + H⁺) m / z: calculado 335,96; encontrado 336,10.

A una disolución a -45°C del intermedio **2** antes mencionado (8 g, 23,9 mmol) en THF (100 ml) se añadió LDA (1,6 M, 18 ml, 28,9 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, a continuación se añadió MeI (4,04 g, 28,7 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. A continuación, se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para dar el intermedio **3** (7,0 g, 84%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 348,98; encontrado 349,10.

A una disolución del intermedio **3** antes mencionado (7,0 g, 20,1 mmol) en MeOH (80 ml) y agua (40 ml) se añadió NaOH (4,01 g, 0,1 mol). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 6 h. A continuación se enfrió y se concentró al vacío; el residuo se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para dar 4-bromo-2-metil-1H-indol **4** (3,0 g, 71%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 209,98; encontrado 210,12.

Una mezcla del producto intermedio **4** antes mencionado (1,2 g, 5,74 mmol), Pd(OAc)₂ (122 mg, 0,58 mmol), dppp (238 mg, 0,58 mmol), TEA (1,6 ml, 11,48 mmol) en MeOH (40 ml) se selló en atmósfera de CO y se calentó a 90°C

durante la noche. La mezcla resultante se enfrió y se concentró, a continuación el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:1) para dar 2-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo **5** (0,9 g, 83%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 190,08; encontrado 190,12.

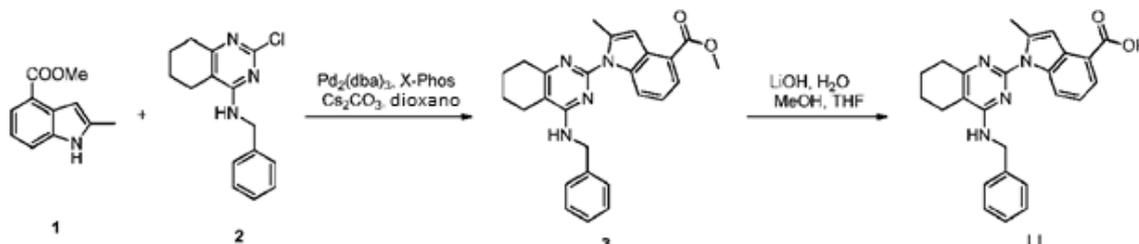
Una mezcla del antes mencionado intermedio **5** (1,02 g, 3,70 mmol), 2-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo **6** (700 mg, 3,70 mmol), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (677 mg, 0,74 mmol), X-Phos (352 mg, 0,74 mmol) y Cs₂CO₃ (2,4 g, 7,4 mmol) en dioxano (35 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) para dar 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo **7** (1,2 g, 76%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 429,48; encontrado 429,59.

A una disolución del intermedio **7** antes mencionado (600 mg, 1,4 mmol) en THF (15 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió LiOH (177 mg, 4,2 mmol). A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfrió y los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo se acidificó con HCl (2 M) a pH = 2-3 y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas de combinado orgánico se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el intermedio **8** que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 415,17; encontrado 415,25.

A una disolución a 0°C del intermedio en bruto **8** antes mencionado (70 mg, 0,17 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron metilamina en THF (2 M, 0,17 ml), HATU (78 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (44 mg, 0,34 mmol). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se inactivó con agua (30 ml) y DCM (100 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano / metanol = 20:1) para dar 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida KK (35 mg, 48%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 428,20; encontrado 428,25. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 6H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 12

Síntesis de ácido 1-(4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico (LL)

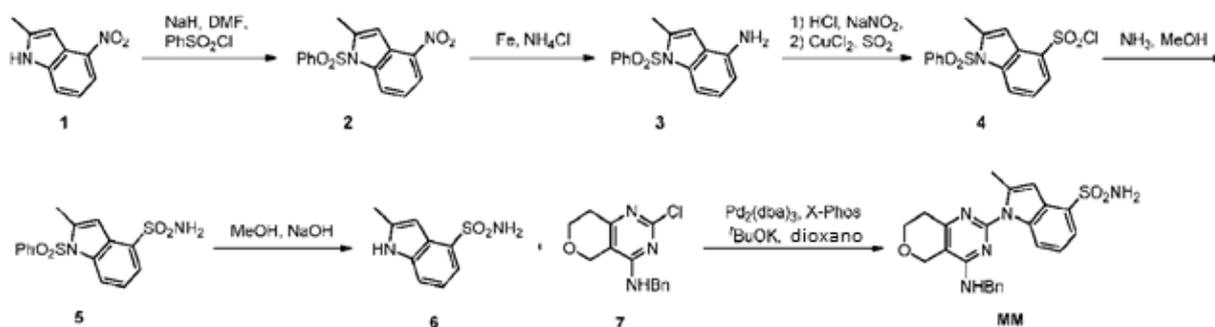


Una mezcla de 2-metil-1H-indol-4-carboxilato de metilo **1** (60 mg, 0,32 mmol), N-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina **2** (87 mg, 0,32 mmol), tris(dibencilidanoacetona)dipaladio(0) (59 mg, 0,064 mmol), X-Phos (30 mg, 0,064 mmol) y Cs₂CO₃ (208 mg, 0,64 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) para dar el intermedio **3** (100 mg, 73,5%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 427,21; encontrado 427,26.

A una disolución del intermedio en bruto **3** antes mencionado (100 mg, 0,23 mmol) en THF (12 ml), metanol (4 ml) y agua (4 ml) se añadió LiOH (30 mg, 0,7 mmol). A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfrió y los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo se acidificó con HCl (2 M) a pH = 2-3 y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano / metanol = 20:1) para dar ácido 1-(4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico **LL** (60 mg, 63%) en forma de un sólido amarillo claro. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 413,19; encontrado 413,25. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,76 (dd, J = 7,5 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 4H).

Ejemplo 13

Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida (MM)



5 A una disolución a 0°C de 2-metil-4-nitro-1H-indol (6,34 g, 36 mmol) en DMF (40 ml) se añadió NaH (1,29 g, 54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y a continuación se añadió cloruro de bencenosulfonilo (9,54 g, 54 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente. Y a continuación se inactivó con NH₄Cl (ac.) (10 ml) y H₂O (50 ml), el sólido se recogió por filtración para dar 2-metil-4-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol en forma de un sólido amarillo **2** (10 g, 88%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 A una disolución del intermedio **2** antes mencionado (10 g, 31 mmol) en etanol (300 ml) se añadieron NH₄Cl saturado (ac) (60 ml) y Fe (8,7 g, 155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. A continuación se enfrió y el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1:2) para dar 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-amina **3** (8,8 g, 97%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 287,08; encontrado 287,19. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

15 A una suspensión a 0°C del intermedio **3** antes mencionado (2,86 g, 0,01 mol) en HCl ac. (20 ml, 36%) se añadió una disolución de NaNO₂ (1,6 g) en agua (6 ml) gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se agitó a continuación durante otros 60 minutos. Se añadió una disolución de CuCl₂ (0,27 g) en agua (0,5 ml) a una disolución de ácido acético glacial (50 ml) saturada con SO₂. A continuación, la suspensión de cloruro de diazonio resultante se bombeó a esta mezcla de reacción anteriormente mencionada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua / hielo (55 ml) cuando cesó el desprendimiento de nitrógeno gaseoso (aproximadamente 60 minutos) y el sólido precipitado **4** (3,5 g producto en bruto) se recogió mediante filtración que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

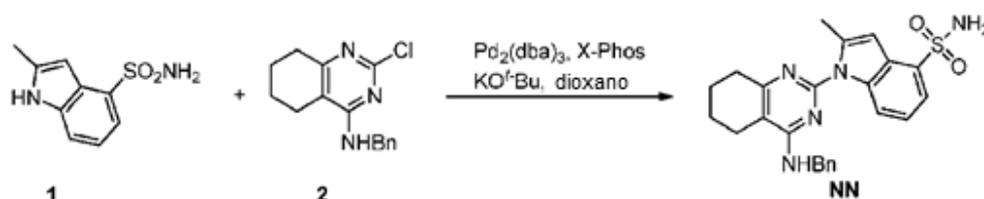
25 A una disolución a 0°C del intermediario **4** antes mencionado (3,5 g) en MeOH (50 ml) se añadió NH₃ en MeOH (20 ml, 7 N). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:3) para dar 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-sulfonamida **5** (500 mg, 15%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 351,04; encontrado 351,16. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 7H), 4,76 (s, 2H), 2,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

30 A una disolución a 0°C del intermedio **5** antes mencionado (500 mg, 1,4 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron NaOH (168 mg, 4,2 mmol) y agua (2 ml). La disolución resultante se calentó a continuación a reflujo durante la noche. Se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 5:3) para dar el producto deseado **6** en forma de un sólido amarillo (245 mg, 82%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 211,05; encontrado 211,08. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 10 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

35 A una disolución a 0°C del antes mencionado **6** (50 mg, 0,18 mmol) en dioxano (10 ml) se añadieron N-bencil-2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,18 mmol), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (30 mg, 0,03 mmol), X-Phos (30 mg, 0,06 mmol) y KOt-Bu (40 mg, 0,36 mmol), y la mezcla de reacción a continuación se calentó a 100°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, DCM / MeOH = 30:1) para dar el producto **MM** deseado (10 mg, 12%). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 450,15; encontrado 450. ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,23 - 4,21 (m, 4H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 14

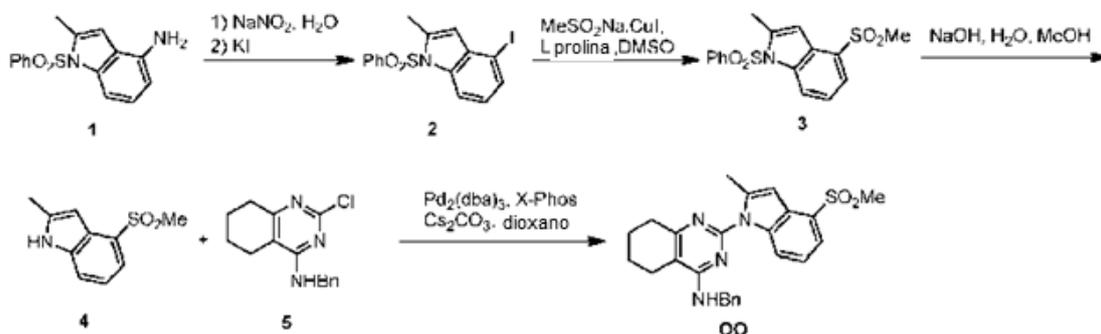
Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida (NN)



Seguindo los procedimientos del Ejemplo 13 y usando los reactivos y reacciones representados, se prepara el Ejemplo 14.

Ejemplo 15

5 Síntesis de N-bencil-2-(2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (OO)



A una suspensión de 0°C de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-amina (572 mg, 2 mmol) en H₂O (10 ml) se añadieron una disolución de NaNO₂ (305 mg, 4,4 mmol) en H₂O (10 ml) y HCl ac. (10 ml, 10%). 30 minutos más tarde, la mezcla de reacción resultante se añadió a una disolución de KI a 0°C (8,53 g, 51,4 mmol) en H₂O (20 ml). A continuación se mantuvo a la misma temperatura durante otras 1,5 horas y se calentó a 85°C durante 10 minutos. La disolución se enfrió y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo / acetato de etilo = 3/1) para dar 4-yodo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-indol **2** en forma de un sólido blanco (600 mg, 76% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,07 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

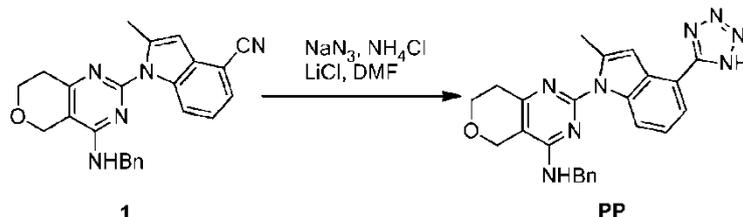
A una disolución del intermedio **2** antes mencionado (0,6 g, 1,51 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron metanosulfonato de sodio, CuI (58 mg, 0,3 mmol) y L-prolina (70 mg, 0,6 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 días. Se enfrió y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml), se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo / acetato de etilo = 2/1) para dar 2-metil-4-(metilsulfonil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol **3** en forma de un sólido amarillo (320 mg, 60% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

A una disolución del producto intermedio **3** antes mencionado (320 mg, 0,92 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió agua (2 ml) y NaOH (110 mg, 2,75 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 0,5 h, se enfrió y el disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo / acetato de etilo = 1/1) para dar 2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol **4** en forma de un sólido blanco (170 mg, 88% de rendimiento). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 209,05; encontrado 209.

A una disolución a 0°C del **4** mencionado anteriormente (77 mg, 0,365 mmol) en dioxano (20 ml) se añadieron N-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (100 mg, 0,365 mmol), Pd₂(dba)₃ (67 mg, 0,073 mmol), X-Phos (35 mg, 0,073 mmol) y Cs₂CO₃ (357 mg, 1,095 mmol), y la mezcla de reacción a continuación se calentó a 100°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, MeOH / DCM = 1/15) para dar N-bencil-2-(2-metil-4-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (**OO**) en forma de un sólido blanco (90 mg, 55% de rendimiento). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 447,18; encontrado 446,30. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,93-1,91 (m, 4H).

40 Ejemplo 16

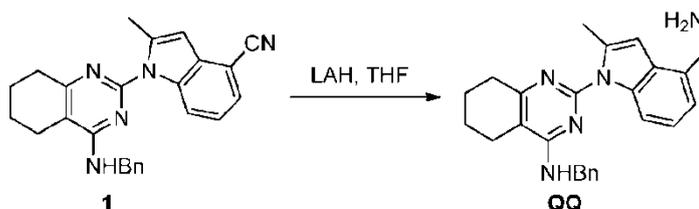
Síntesis de N-bencil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (PP)



Una mezcla de 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo **1** (340 mg, 0,86 mmol), NaN₃ (560 mg, 8,6 mmol), NH₄Cl (465 mg, 8,6 mmol), LiCl (110 mg, 2,58 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a 120°C durante 14 horas en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, MeOH / DCM = 1:8) para dar N-bencil-2-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina **PP** en forma de un sólido amarillo (40 mg, 11% de rendimiento). LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 439,19; encontrado 439,20. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 17

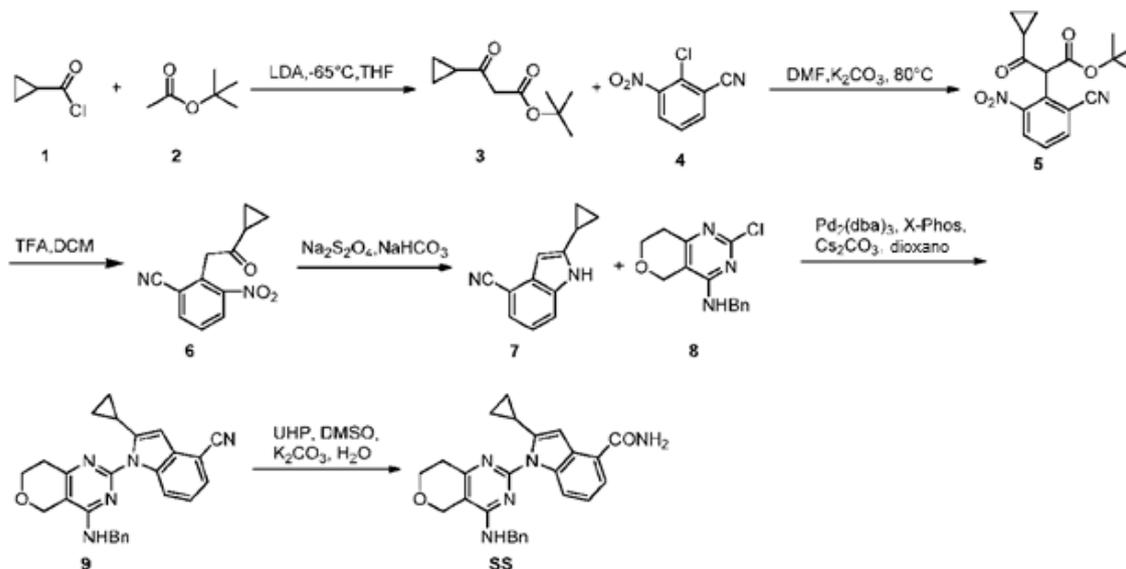
Síntesis de 2-(4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il)-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-4-amina (QQ)



A una disolución a 0°C de 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo **1** (50 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (10 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₄·10H₂O y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM / MeOH = 20:1) para dar 2-(4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il)-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina **QQ** (30 mg, 59%) en forma de un sólido blanco. LRMS (M + H⁺) m / z: calculado 398,23; encontrado 398,23. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 4H).

Ejemplo 18

Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida (SS)

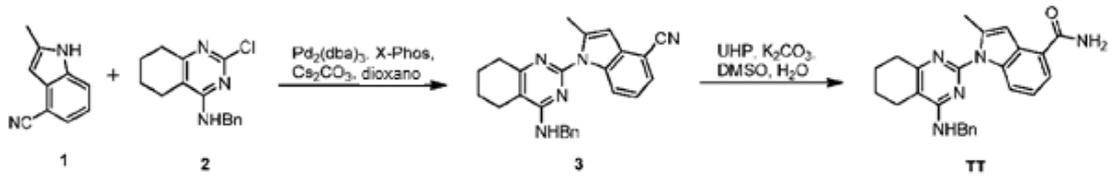


25

- 5 A una disolución a -65°C de acetato de terc-butilo **2** (6 g, 52 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió diisopropilamida de litio (52 ml, 2M en hexano, 104 mmol). La mezcla se continuó agitando a -65°C durante 1 h. A continuación se añadió una disolución de cloruro de ciclopropanocarbonilo **1** (6 g, 57,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas y a continuación se dejó calentar lentamente a 0°C . A continuación se inactiva con cloruro de amonio (100 ml) saturado y se extrae con acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico ac. (200 ml, 1N) y salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1) para dar 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de terc-butilo **3** (2,1 g, 60%) en forma de un líquido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,42 (s, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,43 (s, 9 H), 1,06-1,03 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 2H)
- 10 Una disolución del producto intermedio **3** antes mencionado (1 g, 5,4 mmol), 2-cloro-3-nitrobenzonitrilo **4** (1,6 g, 8,8 mmol) y carbonato de potasio (2,2 g, 15,9 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se calentó a 80°C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno, la disolución de reacción se enfrió y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1) para dar 2-(2-ciano-6-nitrofenil)-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de terc-butilo **5** (1,2 g, 67%) en forma de un sólido marrón. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 13,53 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (3,42 J = 7,8 Hz, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 4H).
- 15 A una disolución a 0°C del intermedio **5** antes mencionado (400 mg, 0,233 mol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró para dar 2-(2-ciclopropil-2-oxoetil)-3-nitrobenzonitrilo **6** (270 mg, 91%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12,84 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 4H).
- 20 A una disolución a 0°C del intermedio **6** antes mencionado (270 mg, 1,17 mmol) en dioxano (8 ml) se añadieron ditionito de sodio (880 mg, 5,06 mmol) en agua (6 ml) y bicarbonato de sodio ac. saturado (2 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo / acetato de etilo = 4:1) para dar 2-ciclopropil-1H-indol-4-carbonitrilo **7** y 3-amino-2-(2-ciclopropil-2-oxoetil)benzonitrilo (proporción de aproximadamente 1:1 por $^1\text{H-RMN}$), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 0,90-0,79 (m, 1H).
- 25 A una disolución a 0°C del **7** antes mencionado (70 mg, 0,38 mmol que contiene 3-amino-2-(2-ciclopropil-2-oxoetil) benzonitrilo en una proporción de aproximadamente 1:1) en dioxano (20 ml) se añadieron N-bencil-2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina **8** (110 mg, 0,38 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (40 mg, 0,04 mmol), X-Phos (40 mg, 0,08 mmol) y Cs_2CO_3 (250 mg, 0,76 mmol), y la mezcla de reacción a continuación se calentó a 100°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) para dar 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2-il)-2-ciclopropil-1H-indol-4-carbonitrilo **9** (110 mg, 69%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 6H), 7,34 - 7,30 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,76 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).
- 30 A una disolución de 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-ciclopropil-1H-indol-4-carbonitrilo (100 mg, 0,3 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió UHP (226 mg, 2,4 mmol) y K_2CO_3 (20 mg, 0,15 mmol). A continuación, se añadió agua (0,17 ml) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla. La mezcla se filtró para dar un producto en bruto (30 mg) que se purificó por TLC preparativa (diclorometano / metanol = 20:1) para dar 1-(4-(bencilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida **5S** (30 mg, 48%) en forma de un sólido amarillo claro. LRMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m / z: calculado 440,20; encontrado 440,25. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,06-4,07 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,54-0,57 (m, 4H).
- 35 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1-17 y usando los reactivos y reacciones representados, se prepararon los Ejemplos 18-29.
- 40
- 45
- 50

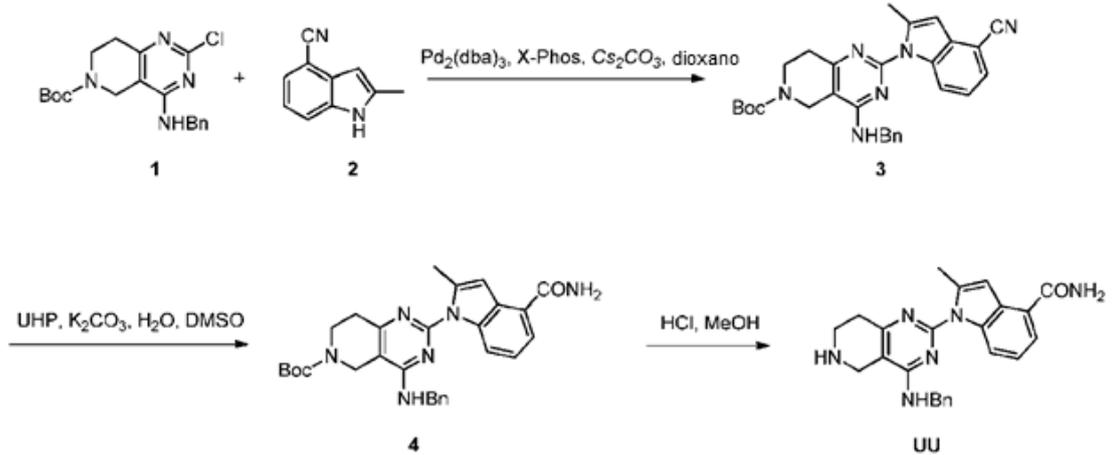
Ejemplo 19

Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida (TT)



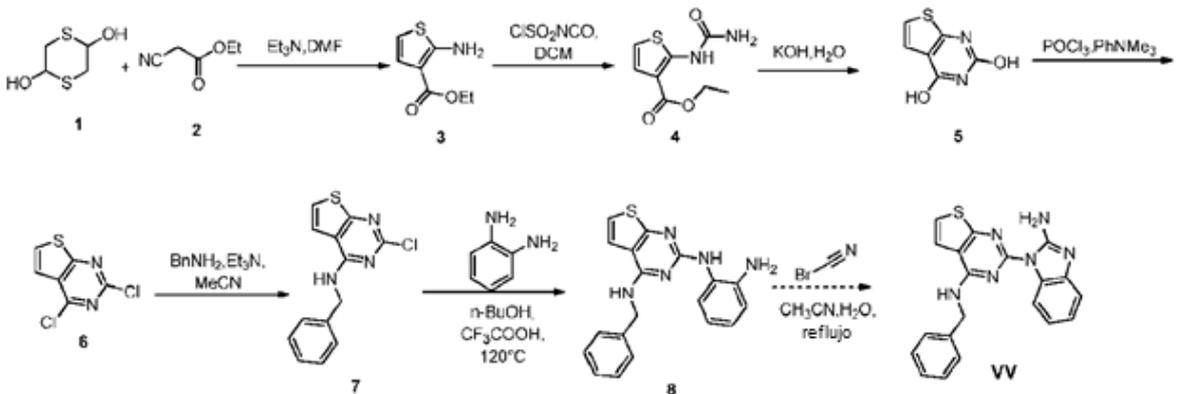
Ejemplo 20

Síntesis de 1-(4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida (UU)



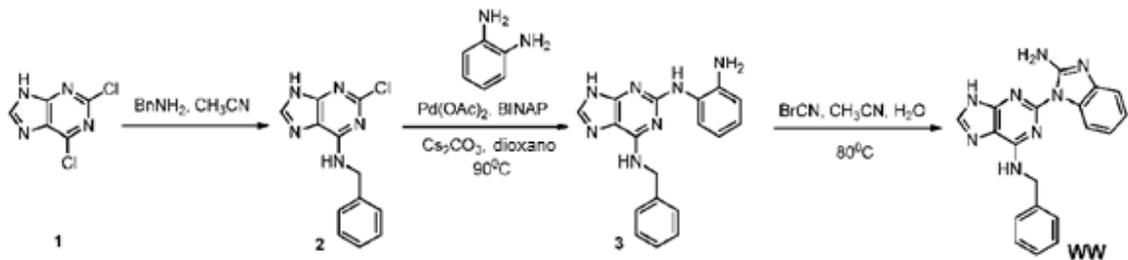
5 Ejemplo 21

Síntesis de 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-bencilieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (VV)



Ejemplo 22

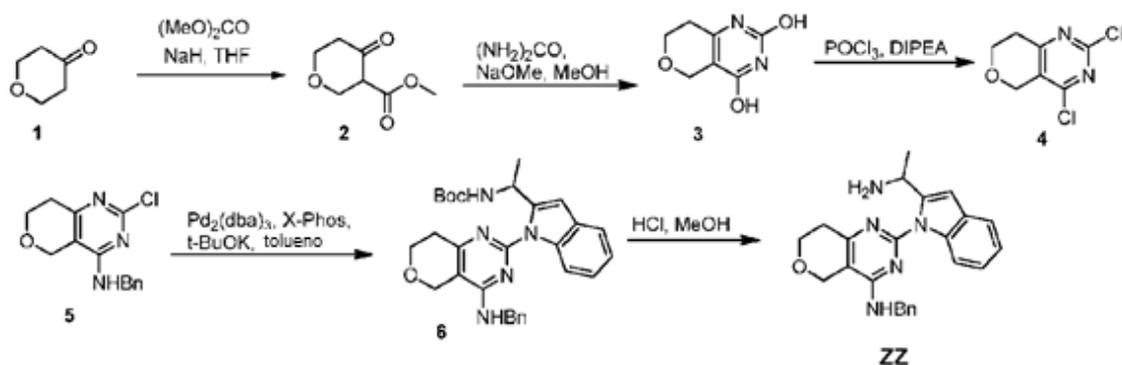
Síntesis de 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-bencil-9H-purin-6-amina (WW)



10

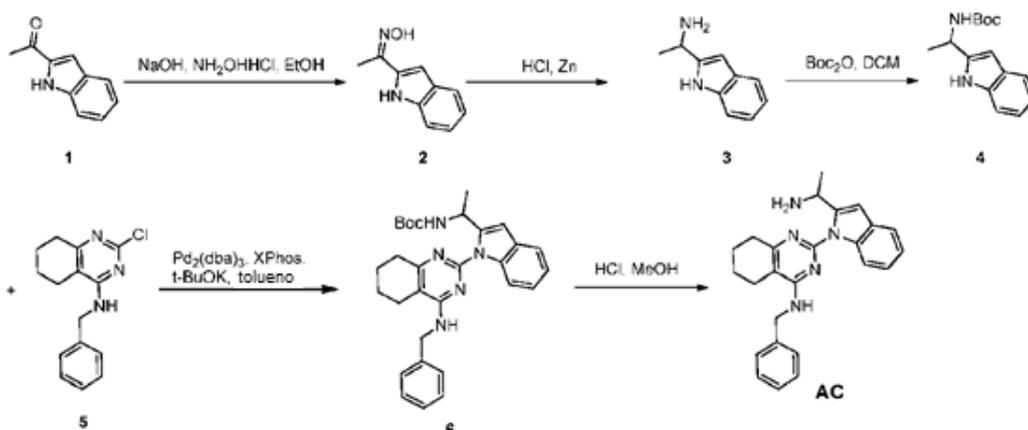
Ejemplo 23

Síntesis de 2-(5-(aminometil)-4H-tieno[3,2-b]pirrol-4-il)-N-bencil-metoxiquinazolin-4-amina (ZZ)



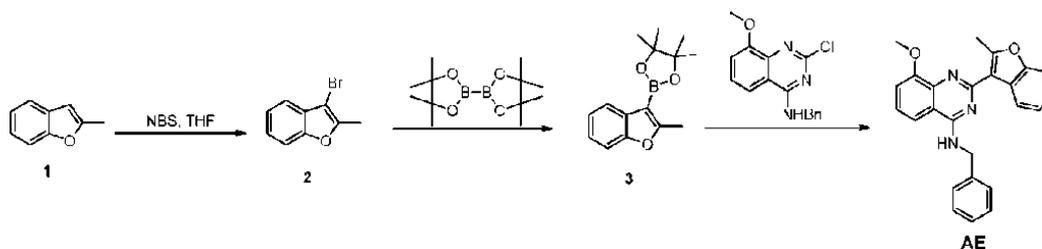
Ejemplo 24

Síntesis de 2-(2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il)-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina (AC)



5 Ejemplo 25

Síntesis de N-bencil-8-metoxi-2-(2-metilbenzofuran-3-il)quinazolin-4-amina (AE)



Métodos de detección para la identificación de compuestos que inhiben p97

Los métodos de selección para la identificación de compuestos que inhibirán, mejorarán o si no disminuirán la actividad enzimática de p97 son útiles para el estudio de los compuestos de la invención. Estos métodos de selección generalmente permiten el desarrollo de candidatos Anti-p97 así como también los candidatos mismos. El método incluye el uso de una proteína ubiquinada estandarizada u otro sustrato peptídico para una enzima P97. El sustrato estandarizado se marca con un resto detectable que permitirá la diferenciación entre (a) el sustrato que tiene, por ejemplo, una ubiquitina o cadena de ubiquitina u otro sustrato de p97 y (b) el sustrato escindido que pierde todo o parte del resto de sustrato que es susceptible de escisión de p97. En particular, los métodos para seleccionar un compuesto que inhibe la actividad enzimática de la enzima P97 incluyen los ensayos descritos anteriormente como ensayos biológicos.

También se proporcionan métodos de selección para medir la actividad de cualquier agente de ensayo en p97 que implique monitorizar el efecto del agente de ensayo sobre la capacidad de p97 para participar en la actividad enzimática.

En un aspecto, tal método comprende modificar la ubiquitina con una molécula fluorescente y escindir el conjugado de ubiquitina fluorescente. El curso de la reacción de escisión se monitoriza mediante una disminución de la polarización de fluorescencia de la molécula fluorescente.

- En un aspecto, tal método implica la modificación de ubiquitina con colorantes fluorescentes que experimentan transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET). La escisión del conjugado se monitoriza mediante la pérdida de la señal de FRET (es decir, fluorescencia reducida del colorante aceptor o reactivación de la fluorescencia del colorante dador). En un aspecto, el método de ensayo escogido se usa para seleccionar una biblioteca de moléculas pequeñas para identificar aquellas que inhiben la actividad enzimática de p97.
- En un aspecto, la escisión de la ubiquitina marcada se monitoriza mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio seguido de la detección de la ubiquitina.
- Los compuestos que se determina que son inhibidores de la actividad enzimática de la '97 incluyen los descritos anteriormente en la sección COMPUESTOS.
- 10 Protocolos biológicos**
- Los ensayos biológicos in vitro e in vivo para determinar las propiedades anticancerígenas de los compuestos de pirimidina condensada de la invención se resumen anteriormente. Los detalles de estos protocolos muestran cómo se llevan a cabo los ensayos.
- Protocolo de ensayo bioquímico de p97
- 15** El ensayo de p97 es un ensayo de selección inicial usado para determinar la actividad inhibidora de los compuestos de pirimidina condensada de la invención contra el complejo p97. Como se discutió anteriormente, la inhibición de la actividad del complejo proteasoma p97 puede permitir la apoptosis y provocar la eliminación de células neoplásicas (células cancerosas). El método sigue el de Christianson en Nat. Cell Biol., (2011) 14:93.
- Los reactivos usados para el ensayo de p97 incluyen:
- 20** El tampón de ensayo es una mezcla de TRIS 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, TX-100 al 0,02%, DTT 1 mM y glicerol al 0,2% (v/v). La placa de pocillos es Platetype: Corning 3674, 384 pocillos. El kit de identificación es un kit ADP glo (Promega): tampón de detención, reactivo de detección.
- El protocolo de ensayo se realiza de la siguiente manera:
- Diluya en serie el compuesto en DMSO con una dilución en serie de 10 puntos 1:3 33 veces.
- 25** en cada pocillo de la placa de 384 pocillos, añada los siguientes reactivos:
- 0,5 µl de compuesto diluido en serie en DMSO (Concentración Final 10%)
- 2 µl de ATP (Concentración final = 20 uM, diluido en tampón de ensayo)
- 2,5 µl de p97 (Concentración final = 20 nM, diluido en tampón de ensayo)
- Incube a 37°C durante 15 min.
- 30** Añada 5 µl de tampón de detención, incube a temperatura ambiente durante 40 min.
- Añada 10 µl de reactivo de detección, incube a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- Lea la luminiscencia en el lector de placas Envision.
- Después de obtener los datos de la lectura de luminiscencia, los datos se pueden analizar de la siguiente manera:
- 35** Normalice los datos de luminiscencia sin usar enzima (inhibición completa) y sin compuestos de control (sin inhibición). Represente los datos de luminiscencia normalizados frente a los valores de concentración transformados logarítmicamente y ajústelos a una curva sigmoideal para determinar los valores de IC50 (realizado en el software Collaborative Drug Discovery).
- Ensayo de permeabilidad de Caco-2
- 40** Este ensayo está diseñado como un modelo para indicar la permeabilidad de un compuesto de pirimidina condensada de esta invención a través de la barrera de sangre del intestino. El resultado dará indicios de si el compuesto de pirimidina condensada se puede o no absorber de manera eficiente en la corriente sanguínea de un paciente. La absorción eficiente y efectiva de un fármaco administrado por vía oral determina en parte su biodisponibilidad. Para los compuestos de pirimidina condensada de la invención, este ensayo es un modelo para evaluar la biodisponibilidad de los compuestos como resultado de su capacidad para atravesar barreras biológicas
- 45** para entrar en el sistema fisiológico del paciente.
- El objetivo experimental del ensayo de Caco-2 es medir la permeabilidad direccional de Caco-2 de los compuestos de ensayo en monocapa de Caco-2 cultivada.

Los compuestos de ensayo son los compuestos de pirimidina condensada de la invención.

Disposición

INSTRUMENTOS

Incubadora de CO₂ de cultivo de tejidos con control de humedad

5 Manipulador de líquidos

Agitador orbital

EVOM Voltímetro-ohmímetro epitelial equipado con electrodos planos (World Precision Instruments, Sarasota, FL) necesario para medir la resistencia eléctrica transepitelial (TEER)

Centrífuga de sobremesa con adaptador para placa de 96 pocillos

10 Células Caco-2 (Adenocarcinoma colorrectal humano, ATCC # 37-HTB, pasaje 30-45)

Células sembradas en membranas de PET (1 µm de tamaño de poro, 0,31 cm² de área superficial) dentro del sistema de inserción de multipocillo Falcon HTS usando placas de 24 pocillos (placas Becton Dickinson, Parte # 351181, Fisher Scientific, Inc.) a una densidad de 23.000 células/pocillo. Las células se cultivaron 20-23 días cambiando el medio cada 2-3 días

15 **REACTIVOS**

Disolución tampón de Ringer (pH 7,4 a 25°C)

Tampón de Ringer con metanol al 1%

Disolución Blk: tampón de Ringer : metanol = 2:1 (v/v); 100% de metanol incluyendo el estándar interno (IS); disolución patrón de dosificación 10 mM en DMSO; disolución de dosificación 100 µM en tampón.

20 **RESUMEN DEL PROTOCOLO**

Permeabilidad de Caco-2: 20-23 días / Paso 30-45

Transwell de formato de 24 pocillos: área superficial de 0,31 cm²

Concentración de dador: 100 µM, incluyendo 1% de DMSO

A: 300 µl pH 7,4 / B: 1.200 µl pH 7,4 tampón de Ringer

25 Direccionalidad: A B y B A (N = 4)

Muestreo del lado del dador: 20 µl al comienzo y al final (90 min)

Muestreo del lado receptor: 100 µl, a 30, 50, 70 y 90 min

Incubación a 50 oscilaciones por minuto, 37°C, 5% de CO₂, 95% de humedad

Análisis: LC-UV, LC-MS o LSC

30 Salida: $P_{eff} \text{ (cm/s)} = (dX / dt) / (A * C_o * 60)$, dX / dt: cantidad transportada (nmol) frente al tiempo (minuto) perfil en la cámara del receptor; A: área superficial (cm²); y Co: concentración inicial de dador (µM)

Control positivo: Atenolol y propranolol

Integridad de la membrana: TEER>200 Ocm²

Cantidad requerida: Aproximadamente 1 mg o 100 µl de compuesto de ensayo 10 mM en DMSO

35 Instrumentos: incubadora de CO₂ con control de humedad, manipulador de líquidos, voltiohmímetro epitelial para TEER, células Caco-2 (ATCC # 37-HTB) y placas de inserción de 24 pocillos (membranas de PET, tamaño de poro de 1 µm, placas de 0,31 cm², parte n° 351181) área superficial, Becton Dickinson

Rendimiento: 6 compuestos / 2 placas Caco-2 / 1 FTE / día

Preparación

40 Tabla 24. Preparación de Ringer con Glucosa (Isotónica = 290 mOsm/kg), pH 7,4

Compuesto químico	Peso molecular	Concentración	Masa (g) para 1l	Masa (g) for 2l	Masa (g) para 4l
CaSO ₄ 2H ₂ O	172,2	1,25 mM	0,2152	0,4305	0,861
MgSO ₄ 7H ₂ O	246,5	1,1 mM	0,2712	0,5423	1,0846
KCl	74,55	5 mM	0,3728	0,7455	1,491
Na ₂ HPO ₄	142,0	1,15 mM	0,1633	0,3266	0,6532
NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	138,0	0,3 mM	0,0414	0,0828	0,1656
NaHCO ₃	84,01	25 mM	2,100	4,200	8,401
Glucosa (C ₆ H ₁₂ O ₆)	180,2	25 mM	4,505	9,01	18,02
NaCl	58,44	110 mM	6,428	12,86	25,71

PREPARACIÓN DE 4 L DE DISOLUCIÓN

1. A 3,5 l de agua destilada, añade sulfato de calcio y sulfato de magnesio.
- 5 Nota: añade sulfato de calcio y sulfato de magnesio primero debido a la baja solubilidad y añade los ingredientes restantes en el orden enumerado en la Tabla 1.
2. Ajuste el volumen final de la disolución a 4 l con agua destilada, con agitación continua.
3. Ajuste la disolución final a un pH de 7,4 usando HCl 1 N o NaOH 1 N.
4. Prepare el tampón iso-osmótico usando NaCl. Mida la tonicidad de la disolución usando un tonómetro. Dado que una disolución isotónica es equivalente a 0,9% de NaCl (290 mOsm/l),
- 10 $Y = \{(290-x) / 290\} \times 9 \text{ mg} \times 4000 \text{ ml}$, en la que y = NaCl requerido (en mg) para hacer la disolución isotónica y x = tonicidad observada de la disolución (dada como mOsm/l).

PREPARACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE DOSIFICACIÓN EN EL TUBO PP DE 15 ML

1. Disolución de dosificación 100 µM en RG: 140 µl de patrón 10 mM + (14 ml - 140 µl) RG
- 15 PREPARACIÓN DE LA CALIBRACIÓN EN 96 POCILLOS POCO PROFUNDOS
1. Prepare estándar 10 µM: 100 µl de disolución de dosificación 100 µM + 0,9 ml de Ringer con metanol al 1%.
2. Prepare disoluciones estándar analíticas de 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 y 0 µM. (Véase Tabla 26)

Tabla 25. Preparación de la calibración analítica en 96 pocillos poco profundos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	20 μ L de 0,1 μ M	20 μ L de 0,2 μ M	20 μ L de 0,5 μ M	20 μ L de 1 μ M	20 μ L de 2 μ M	20 μ L de 5 μ M	20 μ L de 10 μ M	40 μ L de 10 μ M	100 μ L de 10 μ M	200 μ L de 10 μ M	Disolución fuente
	180 μ L	180 μ L	180 μ L	180 μ L	180 μ L	180 μ L	180 μ L	180 μ L	160 μ L	100 μ L	0	1% MeOH en tampón
Comp. 1	Blk	0,01 μ M	0,02 μ M	0,05 μ M	0,1 μ M	0,2 μ M	0,5 μ M	1 μ M	2 μ M	5 μ M	10 μ M	
Comp. 2												
Comp. 3												

Estudios de transporte

5 DOSIFICACIÓN Y MUESTREO

1. Equilibre ambos lados de las monocapas durante 10 minutos con tampón de Ringer precalentado (37°C) sin fármaco (300 μ l, lado apical, 1.200 μ l lado basolateral) suplementado con glucosa (25 mM).

2. Mida TEER en condiciones de baño de agua a 37°C.

10 Nota: El valor de TEER sirve como control de calidad para la integridad de la monocapa. A los 21 días después de la siembra, cada monocapa de células Caco-2 debe tener un valor de TEER mayor o igual a 2.000 x cm^2 y aquellas que no cumplan estos criterios no son apropiadas para evaluaciones de permeabilidad.

3. Al estudiar el transporte de A a B: llene el lado basolateral con 1.200 μ l de tampón de Ringer. Inicie los experimentos de transporte transfiriendo la disolución de dosificación del medicamento de ensayo (320 μ l) al lado apical.

15 4. Al estudiar el transporte de B a A: llene el lado apical con 300 μ l de tampón de Ringer. Inicie los experimentos de transporte transfiriendo la disolución de dosificación del fármaco de ensayo (1.220 μ l) al lado basolateral. Los estudios de transporte para cada dirección (de A a B, de B a A) se realizan por cuadruplicado para cada fármaco de ensayo.

5. Inicie el temporizador después de dosificar al último pocillo de dador.

20 6. Retire alícuotas de 20 μ l de los pocillos del dador a los 0 minutos (D_0) y transfiera estas alícuotas al sitio del dador de la placa de 96 pocillos que contiene 180 μ l de tampón con metanol al 1%. Esta etapa diluye efectivamente el D_0 diez veces.

25 7. Inicie los estudios de transporte colocando la placa en el agitador orbital dentro de una incubadora precalentada (37°C) y humidificada (5% de CO_2). Los estudios se realizan en condiciones de agitación a 50 oscilaciones por minuto.

8. Retire alícuotas de 100 μ l del lado receptor de la monocapa a los 30, 50, 70 y 90 minutos después de la dosificación y transfiera estas alícuotas a la placa de muestra correspondiente de 96 pocillos (véase la Tabla 26). Reemplace con un volumen equivalente de tampón precalentado.

9. Retire alícuotas de 20 µl del lado dador de la monocapa a los 90 minutos después de la dosificación (D_f) y transfiera estas alícuotas a un sitio dador de una placa de 96 pocillos que contiene 180 µl de tampón de Ringer con metanol al 1%. Esta etapa efectivamente diluye el D_f diez veces.

5 10. Reemplace ambos lados de la monocapa con tampón de Ringer precalentado sin fármaco de nueva aportación (300 µl, lado apical, 1.200 µl, lado basolateral) y equilibre durante 10 minutos.

11. Mida la TEER en condiciones de baño de agua a 37°C.

MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

Las siguientes etapas se refieren a la placa analítica de 96 pocillos para Caco-2, Tabla 26.

10 1. Transfiera 20 µl de D_0 y D_f diluidas a la correspondiente placa de muestras de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 80 µl de tampón con 1% de metanol. Esta etapa diluye efectivamente las muestras cinco veces más. Por lo tanto, las muestras de dador se diluyen 50 veces su concentración inicial.

2. Transfiera 100 µl de calibración analítica (de 0 a 10 µM) a la fila 1 de la placa de muestras.

3. Añada 50 µl de metanol incluyendo IS a todos los pocillos de muestra y mezcle (estándares, muestras, y D_0 y D_f).

4. Transfiera 150 µl de disolución Blk a la fila 2 de la placa analítica.

15 5. Selle la placa analítica con una película de sellado adhesivo y almacene las muestras con etiqueta a -80°C para análisis de LC-UV o LC-MS.

6. Analice alícuotas de 20 µl de las muestras de permeabilidad individual y los estándares usando un instrumento analítico apropiado.

20 7. $P_{eff} = (dX / dt) / (A \times C_0 \times 60)$, en la que P_{eff} es la permeabilidad efectiva en cm / seg, X = masa transportada, A es el área superficial (cm^2) disponible para el transporte, C_0 es la concentración inicial de fármaco dador (µM), y dX / dt es la pendiente de la línea de mejor ajuste del perfil de cantidad transportada (nmol) frente al tiempo (min) en la cámara receptora.

Tabla 26. Placa analítica para Caco-2 (placa de 96 pocillos)

0	0,01µM	0,02µM	0,05µM	0,1µM	0,2µM	0,5µM	1µM	2µM	5µM	10µM	
Blk	Blk	Blk	Blk	de A a B			de B a A	Blk	Blk	Blk	Blk
1-30	2-30	3-30	4-30					5-30	6-30	7-30	8-30
1-50	2-50	3-50	4-50					5-50	6-50	7-50	8-50
1-70	2-70	3-70	4-70					5-70	6-70	7-70	8-70
1-90	2-90	3-90	4-90					5-90	6-90	7-90	8-90
1-Do	2-Do	3-Do	4-Do					5-Do	6-Do	7-Do	8-Do
1-Df	2-Df	3-Df	4-Df					5-Df	6-Df	7-Df	8-Df

25

DATOS DE CONTROL POSITIVO

Los datos medios en la Tabla 27 representan el valor medio de 12 experimentos inter-diarios separados.

Tabla 27. P_{eff} (x E-6 cm/s) en pH 7,4 Caco-2		
	A B	B A
Atenolol		
Media	1,08	2,29
Intervalo	0,69 - 1,80	1,69 - 2,68
Propranolol		
Media	28,53	20,91
Intervalo	18,50 - 36,80	16,30 - 31,40

Ensayo de microsoma de hígado de ratón

- 5 El ensayo del microsoma de hígado es un modelo para estudiar la estabilidad metabólica de los compuestos de pirimidina condensada de la invención. La estabilidad metabólica es otro aspecto que determina la biodisponibilidad. La facilidad de un compuesto para ser bioabsorbido en el torrente sanguíneo como lo muestra el modelo de Caco-2 indica el grado en que una dosis oral del compuesto llegará al torrente sanguíneo. El cuerpo metaboliza de manera eficiente las sustancias para retirarlas del cuerpo y/o para utilizarlas como nutrientes. Este aspecto de la
- 10 biodisponibilidad se puede determinar mediante estudios modelo como el metabolismo microsomal hepático. Ya sea por oxidación, conjugación o cualquier otro camino biológico, el metabolismo de un fármaco determina por lo menos en parte la vida del fármaco en el cuerpo.

- 15 El ensayo del microsoma de hígado de ratón es un modelo diseñado para establecer la semivida del fármaco in vivo. Las enzimas hepáticas son responsables de la conversión de sustancias en materiales que el cuerpo puede excretar fácilmente. Otras rutas para dicho metabolismo incluyen el metabolismo renal, el metabolismo celular y similares.

En este protocolo, el compuesto se combina con una preparación (proteína) microsomal hepática y NADPH. La mezcla se incuba y se mide la velocidad de desaparición del compuesto de la disolución de ensayo. La medida se realiza mediante la selección de la concentración del compuesto en momentos específicos usando cromatografía de líquidos en combinación con espectroscopía de masas.

- 20 Concentraciones de reactantes listos para la formulación como la disolución de ensayo:

Proteína: 1,0 mg/ml

Compuesto: 1 μ m

Disolvente orgánico: DMSO al 0,4%

Medio: fosfato de potasio 0,1 M (KB)

- 25 NADPH 1 mM (sigma N1630, FW 833,3, recién preparada)

Prepare el artículo de ensayo (TA, es decir, un compuesto de la invención) disolviendo TA sólido en DMSO para preparar una disolución 0,25 mM

Cantidades de disoluciones de reactantes a combinar para formar la disolución de ensayo:

423 μ l KB (fosfato de potasio)

- 30 +25 μ l MLM (20 mg/ml) (preparación microsomal de hígado de ratón)

448 μ l

+2 μ l Compuesto de ensayo (un compuesto de pirimidina condensada a 0,25 mM de DMSO)

+50 μ l Patrón de NADPH (10 mM, 10 x)

500 µl

Protocolo de ensayo para realizar el ensayo

1. Añada 423 µl de KB a 8 tiras de tubos de pocillos profundos
- 5 2. Añada 25 µl de MLM para la condición 1
3. Ponga en hielo, añada 2 µl de compuestos (250 x patrón en DMSO, patrón a 0,25 mM)
4. Preincube la mezcla de reacción a 37°C durante 3 a 5 minutos (agitando a 150 rpm)
5. Inicie la reacción añadiendo 50 µl de NADPH para la condición 1
6. Añada 50 µl de KB para la condición 2
- 10 7. Se recogió una alícuota de muestras de 100 µl en puntos de tiempo de 0, 15, 30 y 60 min, y se añadieron 200 µl de una mezcla de acetonitrilo que contiene IS para inactivar la reacción.
8. Centrifugue durante 10 minutos a 4.000 rpm
9. El sobrenadante se inyectó para análisis de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).
- 15 Procedimiento de unión de proteínas usando un dializador de equilibrio de 96 pocillos.

La unión a proteínas no específicas es otra faceta que afecta a la biodisponibilidad y efectividad de un fármaco. Para ensayar un compuesto para unión no específica, el compuesto se combina con plasma sanguíneo humano y la disolución se dializa contra una membrana construida para evitar el paso de moléculas más grandes tales como proteínas plasmáticas humanas pero permitir el paso de moléculas pequeñas tales como los compuestos de la invención. Típicamente, tales membranas permiten el paso de tales compuestos independientemente de su forma salina o neutra. El dializado (disolución que pasa a través de la membrana) se examina mediante técnicas de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas para determinar la identidad y la concentración del compuesto presente. La concentración de compuesto en el dializado en comparación con la concentración de compuesto combinado con plasma sanguíneo indica si se ha producido o no la unión a proteína no específica.

- 25 Equipo y reactivo:

Dializador de equilibrio de 96 pocillos (fabricado por: Harvard Apparatus)

Rotador de placa con placas DIALYZER aseguradas con fijación de abrazadera

Tampón: DPBS (gibco, 1X)

Concentración del compuesto: 1 µM (~0,5 en µg/ml) en plasma humano

- 30 Procedimiento:

1. Selle el pocillo lateral de la muestra vacío en el lado coloreado con tiras de cierre.
2. Invierta la placa y pipetee cuidadosamente un volumen de tampón, 200 µl igual al volumen de muestra dentro de los pocillos del lado del tampón (marco transparente) sin tocar las membranas permitiendo que el líquido fluya a lo largo de la pared lateral interior de cada pocillo.
- 35 3. Selle suavemente los pocillos llenos de tampón con tiras de cierre.
4. Invierta la placa y retire cuidadosamente las tiras de cierre de los pocillos laterales de muestra. Pipetee las muestras deseadas, sin tocar las membranas.
5. Vuelva a sellar los pocillos de muestra con las tiras de cierre.
6. Deslice la placa DIALYZER ensamblada a un Rotador de placas y apriete a mano los botones. Encienda y permita que gire hasta que se haya alcanzado el equilibrio (24 horas a 37°C), retire la placa del DIALIZADOR del Rotador.
- 40 7. Después de que se ha alcanzado el equilibrio, retire la placa del DIALIZADOR del rotador.
8. Retire cuidadosamente las tiras de cierre del lado del tampón de la placa (marco transparente) y pipetee lentamente las muestras de análisis de los pocillos teniendo cuidado de no tocar o perforar las membranas.

ES 2 667 726 T3

Las muestras incluirán muestras de control a 4°C y estabilidad a 37°C en PBS y plasma.

Análisis de MS:

Prepare un intervalo estándar de 5, 10, 50, 100, 500 y 1.000 ng/ml en plasma

5 Pipetee 10 µl de cada una de estándar y muestra en 40 µl de tampón en blanco / plasma en blanco (relación: 1 plasma / 4 DPBS), mézclelos.

Añada 200 µl de IS (estándar interno) en ACN, mezcle bien.

Centrifugue las muestras y transfiera la disolución sobrenadante para el análisis de LC/MS.

El protocolo de ensayo celular

10 El ensayo celular proporciona información sobre la actividad antineoplásica de los compuestos de la invención. Los compuestos se ensayan frente a células cancerosas cultivadas para determinar si los compuestos de la invención son capaces o no de cruzarse con células cancerosas para minimizar o eliminar tales células. El ensayo implica establecer colonias de tales células y a continuación tratarlas con el compuesto de ensayo en condiciones especificadas y regímenes de análisis para determinar los resultados.

Día 1, deposición de células para establecer colonias de células cancerosas

15 Deposición de células:

Deposite células ~ 16 horas antes del tratamiento con compuesto

Deposite 25 µl de células A549 en cada pocillo de la placa de 384 pocillos usando multigoteo.

Dos (2) placas negras para IF a 2.500 células/pocillo

20 Deje que la placa se asiente a temperatura ambiente durante 10-15 minutos antes de colocarla en la incubadora para permitir que las células se peguen en el centro de la placa.

Una (1) placa blanca para viabilidad a 500 células/pocillo.

Día 2. Tratamiento de células cultivadas con compuestos de ensayo

Trate las células:

25 Diluya en serie compuestos con una dilución en serie 2 veces de 10 puntos en DMSO para preparar una disolución de compuesto patrón de 250X.

Diluya los compuestos 1:125 en medio de cultivo celular para preparar una disolución 2X. Añada 25 µl de compuestos de dilución a placas de células en los duplicados de los pocillos.

Vuelva a colocar las células en la incubadora (6 horas de incubación para placas negras, 72 horas de incubación para placas blancas).

30 Fije/Tiña las Placas Negras:

Incube las células en placas negras con compuesto a 37°C durante 6 horas.

Añada 15 µl de 16% de paraformaldehído (PFA) directamente al medio de cada pocillo, incube a temperatura ambiente durante 5 min, sacuda la placa y lave en 50 µl de PBS, bloquee en 50 µl de tampón de bloqueo durante 30 minutos (se puede incrementar hasta varias horas)

35 Tampón de bloqueo: 1XPBS, BSA al 1%, Triton-X100 al 0,3%, Hoechst (1:10.000). Incube en 25 µl de anticuerpo primario en tampón de bloqueo a 4°C durante la noche.

Anticuerpos primarios:

Placa A K48-Ub 1:20.000 (millipore 05-1307 Lote 2049282) Conejo

CHOP / Gadd153 1:2,000 (SC-7351) Ratón

40 Placa B P53 1:2,000 (SC-6243) Conejo

p62 / SQSTM1 1:2,000 (SC-28359) Ratón

durante la noche a 4°C

Anticuerpos secundarios:

AlexaFluor488 Cabra anti-conejo 1:2,000 (Life Tech A11008)

AlexaFluor555 Cabra anti-ratón 1:2,000 (Life Tech A21422)

Día 3/4

5 Tinción de placa negra (cont):

lave las placas negras 3X en 50 µl de PBS (~ 5min cada una)

incube en 25 µl de anticuerpo secundario (1:2,000) en tampón de bloqueo durante 1-2 horas a temperatura ambiente (alexafluor488-anti-conejo / alexafluor555-anti-ratón)

lave 4X en 50 µl de PBS (~ 5 min cada uno)

10 deje placas en PBS para obtención de imágenes

limpie el fondo de las placas con EtOH al 70%

Obtención de imágenes:

Obtenga imágenes de placas en microscopio de alto contenido con filtros de 405 nm, 488 nm y 555 nm

Análisis de los datos:

15 Los recuentos nucleares y las intensidades celulares de cada marcador se miden usando Hoechst como marcador nuclear con un protocolo de análisis de imágenes automatizado usando el software Matlab (Math Works)

Día 5

Ensayo de viabilidad:

Descongele una alícuota de CellTiter-Glo congelado (Promega G7572) a temperatura ambiente.

20 Añada 45 ml de disolución de NaCl/PBS a 5 ml de CellTiter-Glo (10X).

Retire las placas blancas de la incubadora, deje a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Añada 25 µl de CellTiter-Glo diluido a cada pocillo.

Agite la placa durante > 1 minuto.

Incube la placa durante > 5 minutos para estabilizar la luminiscencia.

25 La luminiscencia es estable durante hasta 3 horas.

Lea la luminiscencia en el lector de placas

Declaraciones resumidas

Las invenciones, ejemplos, ensayos biológicos y resultados descritos y reivindicados aquí pueden tener atributos y realizaciones que incluyen, pero no están limitados a, los expuestos o descritos o referenciados en esta solicitud.

30 Todas las patentes, publicaciones, artículos científicos, sitios web y otros documentos y referencias de material o mencionadas aquí son indicativos de los niveles de experiencia de los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. La descripción escrita de esta solicitud de patente incluye todas las reivindicaciones.

Todas las características descritas en esta memoria descriptiva se pueden combinar en cualquier orden y en cualquier combinación con cualquiera de las fórmulas I, II y/o III.

35 Aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. De este modo, a partir de lo anterior, se apreciará que, aunque las realizaciones específicas no limitantes de la invención se han descrito aquí con el propósito de ilustración, se pueden realizar varias modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y la presente invención no está limitada a excepción de por las reivindicaciones adjuntas.

40 Los métodos y composiciones específicas descritas aquí son representativos de las realizaciones no limitantes preferidas y son ejemplares y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención. Otros objetivos,

aspectos y realizaciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica tras la consideración de esta memoria descriptiva, dentro del alcance de las reivindicaciones. Será evidente para un experto en la técnica que se pueden hacer sustituciones y modificaciones variables en la invención descrita aquí sin apartarse del alcance de la invención. La invención ilustrativamente descrita aquí apropiadamente se puede practicar en ausencia de cualquier elemento o elementos, o limitación o limitaciones, que no se describen específicamente aquí como esenciales. De este modo, por ejemplo, aquí en cada caso, en realizaciones no limitantes o ejemplos de la presente invención, las expresiones "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se deben leer de manera expansiva y sin limitación. Los métodos y procesos descritos aquí de manera ilustrativa apropiadamente se pueden poner en práctica en diferentes órdenes de etapas, y que no están necesariamente restringidos a los órdenes de las etapas indicados aquí o en las reivindicaciones.

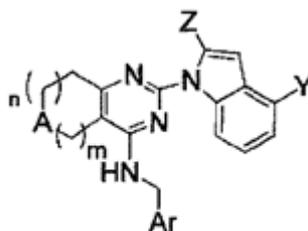
Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención según se reivindica. De este modo, se entenderá que aunque la presente invención se ha descrito específicamente mediante diversas realizaciones no limitantes y/o realizaciones preferidas no limitantes y características opcionales, todas y cada una de las modificaciones y variaciones de los conceptos descritos aquí a las que pueden recurrir los expertos en la técnica se considera que están dentro del alcance de esta invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La invención se ha descrito amplia y genéricamente aquí. Cada una de las más estrechas especies y agrupaciones subgenéricas que caen dentro de la descripción genérica también forma parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una salvedad o limitación negativa que elimina cualquier tema del género, independientemente de si el material excindido se menciona específicamente o no en este documento.

También se debe entender que tal como se usan aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario, por ejemplo, el término "X y/o Y" quiere decir "X" o "Y" o ambas "X" e "Y", y la letra "s" que sigue a un sustantivo designa las formas plural y singular de ese sustantivo. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, se pretende, y los expertos en la técnica reconocerán, que la invención abarca y también se describe en términos de cualquier miembro individual y cualquier subgrupo de miembros del grupo de Markush, y se reserva el derecho de revisar la solicitud o reivindicaciones para referirse específicamente a cualquier miembro individual o cualquier subgrupo de miembros del grupo de Markush.

Las siguientes realizaciones de 1 a 64 son realizaciones particularmente preferidas de la presente descripción:

1. Un compuesto de pirimidina condensada de Fórmula I



Fórmula I

en la que:

35 A es CH₂, NR¹, O o S;

m es un número entero de 1-3;

n es 0 o un número entero de 1-2;

la suma de m+n no es mayor que 4 y no menor que 1;

40 Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, R^c, OR^c, CN, CO₂H, CON(R^c)₂, C(NR^c)N(R^c)₂, CH₂N(R^c)₂, SO₂N(R^c)₂ y SO₂R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo no sustituido de 1 to 6 carbonos, alquilo o alqueno sustituido de 1 to 4 carbonos, y alcoxi sustituido de 1 to 4 carbonos; en el que

El grupo alquilo o alqueno sustituido está sustituido con OR^a , SR^a , $OC(O)R^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $N(R^a)S(O)_tRa$, $S(O)_tOR^a$, $S(O)_tN(R^a)_2$, $N(R^b)_2$ o $PO_3(R^a)_2$ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

El grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b , R^b , $OC(O)R^b$, $N(R^b)_2$, $C(O)R^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)N(R^b)_2$, $C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(O)OR^b$, $N(R^b)C(O)R^b$, $N(R^b)C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(NR^b)N(R^b)_2$, $N(R^b)S(O)_tR^b$, $S(O)_tOR^b$, $S(O)_tN(R^b)_2$, $N(R^b)_2$ o $PO_3(R^b)_2$ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

R^1 se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo sustituido de 1 a 4 carbonos y $-C(O)R^d$; en la que,

El alquilo sustituido está sustituido con OR^d , SR^d , $OC(O)R^d$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^d$, $-OC(O)N(R^d)_2$, $C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(O)OR^d$, $N(R^d)C(O)R^d$, $N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$, $N(R^d)S(O)_tR$, $S(O)_tOR^d$, $S(O)_tN(R^d)_2$, $N(R^d)_2$ o $PO_3(R^d)_2$; y en las que cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino o cualquiera de sus combinaciones;

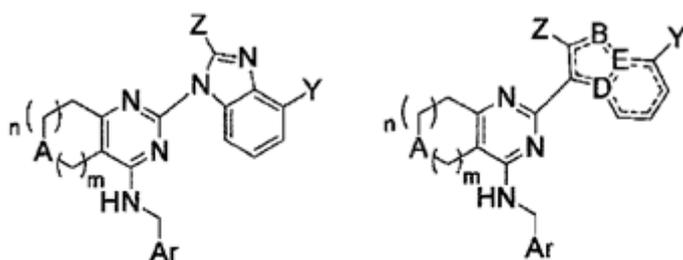
Cada t se selecciona independientemente de un número entero de 1 o 2; y,

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido.

2. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 1 en la que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos

3. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 1 o 2 en el que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 a 4 carbonos.

4. Un compuesto de pirimidina condensada de Fórmula IIA o Fórmula IIB



Fórmula IIA

Fórmula IIB

en la que:

A es CH_2 , NR^1 , O o S;

m es un número entero de 1-3;

n es 0 o un número entero of 1-2;

La suma de m+n es no más de 4 y no menos de 1;

Y se selecciona del grupo que consiste en H, CN, CO₂H, CON(R^c)₂, C(NR^c)N(R^c)₂, CH₂N(R^c)₂, SO₂N(R^c)₂ y SO₂R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

- 5 Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo o alqueno sustituido de 1 a 4 carbonos y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en la que,

El grupo alquilo o alqueno sustituido está sustituido con OR^a, SR^a, OC(O)R^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

El grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b, SR^b, OC(O)R^b, N(R^b)₂, C(O)R^b, C(O)OR^b, OC(O)N(R^b)₂, C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(O)OR^b, N(R^b)C(O)R^b, N(R^b)C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(NR^b)N(R^b)₂, N(R^b)S(O)_tR^b, S(O)_tOR^b, S(O)_tN(R^b)₂, N(R^b)₂ o PO₃(R^b)₂ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

R¹ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo sustituido de 1 a 4 carbonos y -C(O)R^d; en la que,

El alquilo sustituido está sustituido con OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR^d, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂ o PO₃(R^d)₂; en las que cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino o cualquiera de sus combinaciones;

Cada t se selecciona independientemente de un grupo de números enteros que consiste en 1 o 2;

- 25 B es CH₂, CH, C=O, N u O;

D y E se seleccionan cada uno independientemente de C o N;

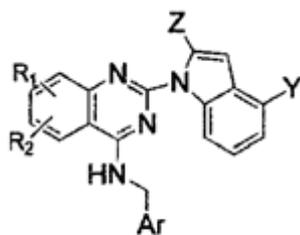
La línea discontinua significa un enlace sencillo o doble según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos enlazados; y,

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido.

- 30 5. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 4 en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es -(CH₂)_n- de uno a seis carbonos.

- 40 6. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 4 o 5 en el que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es -(CH₂)_n- de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 a 4 carbonos.

- 45 7. Un compuesto de pirimidina condensada de Fórmula III



Fórmula III

en la que:

Y es hidrógeno, CN, CO₂H, CON(R^c)₂, C(NR^c)N(R^c)₂, CH₂N(R^c)₂, SO₂N(R^c)₂ o SO₂R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo o alquenilo sustituido de 1 a 4 carbonos y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en el que,

El grupo alquilo o alquenilo sustituido está sustituido con OR^a, SR^a, OC(O)R^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

El alcoxi sustituido está sustituido con OR^b, SR^b, OC(O)R^b, N(R^b)₂, C(O)R^b, C(O)OR^b, OC(O)N(R^b)₂, C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(O)OR^b, N(R^b)C(O)R^b, N(R^b)C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(NR^b)N(R^b)₂, N(R^b)S(O)_tR^b, S(O)_tOR^b, S(O)_tN(R^b)₂, N(R^b)₂ o PO₃(R^b)₂ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, -N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR^d, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂, (CH₂)_tN(R^d)₂, PO₃(R^d)₂ y C(O)R^d, en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, -N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR^d, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂, (CH₂)_tN(R^d)₂ y PO₃(R^d)₂ en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones;

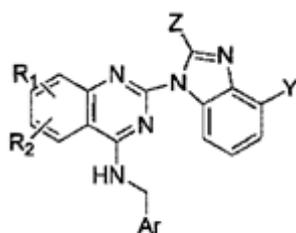
Cada t se selecciona independientemente del grupo de números enteros de 1 y 2; y,

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido.

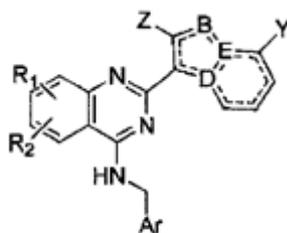
8. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 7 en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es -(CH₂)_n- de uno a seis carbonos.

9. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 7 o 8 en el que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es -(CH₂)_n- de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es 1 to 4 carbonos.

10. Un compuesto de pirimidina condensada de fórmula IVA o Formula IVB



Fórmula IVA



Fórmula IVB

en la que:

Y es hidrógeno, CN, CO₂H, CON(R^c)₂, C(NR^c)N(R^c)₂, CH₂N(R^c)₂, SO₂N(R^c)₂ o SO₂R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicililalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo o alquenilo sustituido de 1 a 4 carbonos y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en la que,

El grupo alquilo o alquenilo sustituido está sustituido con OR^a, SR^a, OC(O)R^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂, en las que cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicililalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

El grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b, SR^b, OC(O)R^b, N(R^b)₂, C(O)R^b, C(O)OR^b, OC(O)N(R^b)₂, C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(O)OR^b, N(R^b)C(O)R^b, N(R^b)C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(NR^b)N(R^b)₂, N(R^b)S(O)_tR^b, S(O)_tOR^b, S(O)_tN(R^b)₂, N(R^b)₂ o PO₃(R^b)₂ en las que

Cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicililalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR^d, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂, (CH₂)_tN(R^d)₂, PO₃(R^d)₂ y C(O)R^d, en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicililalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR^d, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂, (CH₂)_tN(R^d)₂ y PO₃(R^d)₂ en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicililalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones;

Cada t se selecciona independientemente del grupo de números enteros 1 y 2;

B es CH₂, CH, C=O, N u O;

D y E se seleccionan cada uno independientemente de C o N;

La línea discontinua significa un enlace sencillo o doble según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos enlazados; y

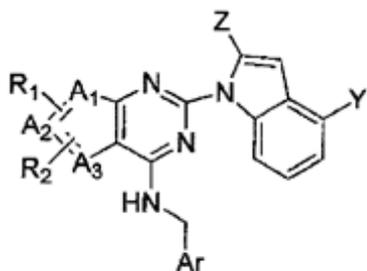
Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido.

11. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 10 en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es - (CH₂)_n- de uno a seis carbonos.

12. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 10 o 11 en el que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-

alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 to 4 carbonos.

13. Un compuesto de pirimidina condensada de fórmula V



Fórmula V

en la que:

10 uno de A_1 , A_2 y A_3 es CH o CH_2 ; uno de A_1 , A_2 y A_3 es N, NH o S; uno de A_1 , A_2 y A_3 es N, NH, O o S; y A_1 , A_2 y A_3 están unidos entre sí y a los carbonos del anillo de pirimidina según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de A_1 , A_2 y A_3 ; o,

Dos de A_1 , A_2 y A_3 son CH; y uno de A_1 , A_2 y A_3 es N, NH, O o S; y A_1 , A_2 y A_3 están unidos entre sí y a los carbonos del anillo de pirimidina según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de A_1 , A_2 y A_3 ;

15 Y es hidrógeno, CN, CO_2H , $CON(R^c)_2$, $C(NR^c)N(R^c)_2$, $CH_2N(R^c)_2$, $SO_2N(R^c)_2$ o SO_2R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo o alqueno sustituido de 1 a 4 carbonos y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en la que,

20 El grupo alquilo o alqueno sustituido está sustituido con OR^a , SR^a , $OC(O)R^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, $S(O)_tOR^a$, $S(O)_tN(R^a)_2$, $N(R^a)_2$ o $PO_3(R^a)_2$

25 En las que cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

30 El grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b , SR^b , $OC(O)R^b$, $N(R^b)_2$, $C(O)R^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)N(R^b)_2$, $C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(O)OR^b$, $N(R^b)C(O)R^b$, $N(R^b)C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(NR^b)N(R^b)_2$, $N(R^b)S(O)_tR^b$, $S(O)_tOR^b$, $S(O)_tN(R^b)_2$, $N(R^b)_2$ o $PO_3(R^b)_2$, en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

35 R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d , SR^d , $OC(O)R^d$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^d$, $OC(O)N(R^d)_2$, $C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(O)OR^d$, $N(R^d)C(O)R^d$, $N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$, $N(R^d)S(O)_tR^d$, $S(O)_tOR^d$, $S(O)_tN(R^d)_2$, $N(R^d)_2$, $(CH_2)_tN(R^d)_2$, $PO_3(R^d)_2$ y $C(O)R^d$, en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino o cualquiera de sus combinaciones;

40 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d , SR^d , $OC(O)R^d$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^d$, $OC(O)N(R^d)_2$, $C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(O)OR^d$, $N(R^d)C(O)R^d$, $N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$, $N(R^d)S(O)_tR^d$, $S(O)_tOR^d$, $S(O)_tN(R^d)_2$, $N(R^d)_2$, $(CH_2)_tN(R^d)_2$ y $PO_3(R^d)_2$, en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino o cualquiera de sus combinaciones;

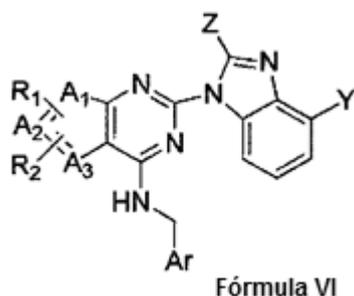
Cada t se selecciona independientemente del grupo de números enteros 1 y 2; y,

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido.

14. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 13 en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos.

15. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 13 o 14 en el que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 to 4 carbonos.

16. Un compuesto de pirimidina condensada de fórmula VI



en la que:

Uno de A_1 , A_2 y A_3 es CH o CH_2 ; uno de A_1 , A_2 y A_3 es N, NH o S; uno de A_1 , A_2 y A_3 es N, NH, O o S; y A_1 , A_2 y A_3 están unidos entre sí y a los carbonos del anillo de pirimidina según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de A_1 , A_2 y A_3 ; o,

Dos de A_1 , A_2 y A_3 son CH; y uno de A_1 , A_2 y A_3 es N, NH, O o S; y A_1 , A_2 y A_3 están unidos entre sí y a los carbonos del anillo de pirimidina según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de A_1 , A_2 y A_3 ;

Y es hidrógeno, CN, CO_2H , $CON(R^c)_2$, $C(NR^c)_2$, $CH_2N(R^c)_2$, $SO_2N(R^c)_2$ o SO_2R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo o alqueno sustituido de 1 a 4 carbonos y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en la que,

El grupo alquilo o alqueno sustituido está sustituido con OR^a , SR^a , $OC(O)R^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $N(R^a)S(O)_2R^a$, $S(O)_2OR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $N(R^a)_2$ o $PO_3(R^a)_2$, en las que cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

El grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b , SR^b , $OC(O)R^b$, $N(R^b)_2$, $C(O)R^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)N(R^b)_2$, $C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(O)OR^b$, $N(R^b)C(O)R^b$, $N(R^b)C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(NR^b)N(R^b)_2$, $N(R^b)S(O)_2R^b$, $S(O)_2OR^b$, $S(O)_2N(R^b)_2$, $N(R^b)_2$ o $PO_3(R^b)_2$ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d , SR^d , $OC(O)R^d$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^d$, $OC(O)N(R^d)_2$, $C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(O)OR^d$, $N(R^d)C(O)R^d$, $N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$, $N(R^d)S(O)_2R^d$, $S(O)_2OR^d$, $S(O)_2N(R^d)_2$, $N(R^d)_2$, $(CH_2)_iN(R^d)_2$, $PO_3(R^d)_2$ y $C(O)R^d$, en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino o cualquiera de sus combinaciones;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, OR^d , SR^d , $OC(O)R^d$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^d$, $OC(O)N(R^d)_2$, $C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(O)OR^d$, $N(R^d)C(O)R^d$, $N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, $N(R^d)C(NR^d)N(R^d)_2$, $N(R^d)S(O)_2R^d$, $S(O)_2OR^d$,

$S(O)_tN(R^d)_2$, $N(R^d)_2$, $(CH_2)_tN(R^d)_2$ y $PO_3(R^d)_2$, en las que cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueniilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones;

Cada t se selecciona independientemente del grupo de números enteros 1 y 2; y,

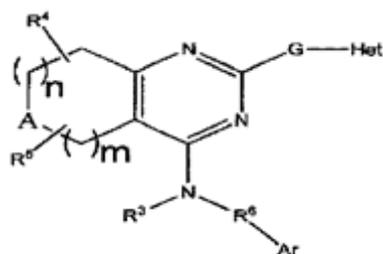
5 Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido.

17. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 16 en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es - $(CH_2)_n$ - de uno a seis carbonos.

18. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 16 o 17 en el que Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n$ - de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 a 4 carbonos.

19. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 18 en el que Ar es a fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, o una de sus versiones sustituidas en el que el sustituyente es opcional, independiente y opcionalmente múltiple y es un componente alifático, funcional o aromático.

20. Un compuesto de pirimidina condensada de la fórmula VII



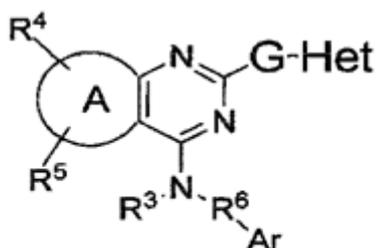
Fórmula VII

- 25 en la que:
- A es O, S, NR^7 , CH_2 ;
- G es a enlace, NR^1 , O o $(CR^1R^2)_q$;
- R^1 , R^2 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro carbonos de longitud;
- 30 m es cero o un número entero de 1 to 3;
- n es cero o un número entero de 1 to 3;
- la suma de $m+n$ es no más de 4 y no menos de 1;
- q es un número entero de 1 to 4;
- 35 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando sustituido cada componente con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos.
- R^4 y R^5 están cada uno independientemente unidos a carbono y se selecciona cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático, y una de sus combinaciones.
- 40 R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alqueniilo de 2 a 4 carbonos;
- Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido;

Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones;

- 5 Con tal de que el anillo Het no sea un 2-aminobenzamidazol no sustituido o un 2-aminobenzamidazol con un sustituyente metilo, fluoro, cloro, bromo o metoxilo.

21. Un compuesto de pirimidina condensada de fórmula VIII



Fórmula VIII

en la que:

- 10 El anillo A es un anillo de cinco, seis o siete miembros insaturado o aromático que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cuando el nitrógeno está presente en el anillo A, el nitrógeno está unido a los átomos adyacentes con enlace sencillo o doble, cuando el oxígeno y/o el azufre están presentes en el anillo A, el oxígeno y/o el azufre están unidos a los átomos adyacentes con enlace sencillo, hay por lo menos un carbono insaturado en el anillo A además de los carbonos de doble enlace de la condensación del anillo bicíclico, y los átomos del anillo A están unidos según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos del anillo A y;
- 15 los carbonos de doble enlace de la condensación del anillo bicíclico, y los átomos del anillo A están unidos según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos del anillo A y;

G es a enlace, NR^1 , O o $(CR^1R^2)_q$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro carbonos de longitud;

q es un número entero de 1 to 4;

- 20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando sustituido cada componente con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos;

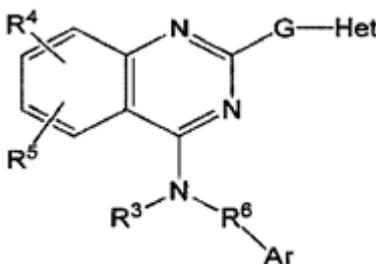
R^4 y R^5 están cada uno independientemente unido a un carbono o nitrógeno y se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático, y una de sus combinaciones.

- 25 R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alqueno de 2 a 4 carbonos;

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido;

- 30 Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado, o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones.

22. Un compuesto de pirimidina condensada de fórmula IX



Fórmula IX

en la que:

G es un enlace, NR^1 , O o $(CR^1R^2)_q$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro carbonos de longitud;

q es un número entero de 1 a 4;

- 5 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando sustituido cada componente con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos;

R^4 y R^5 están cada uno independientemente unido a carbono o nitrógeno y se selecciona independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático, y una de sus combinaciones;

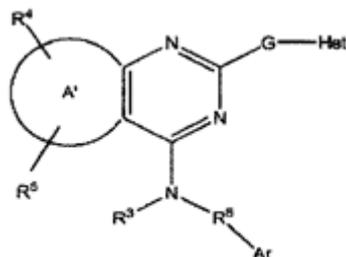
- 10 R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alqueno de 2 a 4 carbonos;

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido;

- 15 Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado, o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones.

Con tal de que el anillo Het no sea indolinilo no sustituido, benzoxazol-2-ona no sustituida, 2-aminobenzimidazol no sustituido, 5,6-dimetil-2-aminobenzimidazol, benzimidazol no sustituido o un 2-aminoimidazol no sustituido condensado con un anillo no sustituido de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

- 20 23. Un compuesto de pirimidina condensada de la fórmula X



Fórmula X

en la que:

- 25 El anillo A' está condensado al anillo de pirimidina y es un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros saturado, insaturado o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, siendo los restantes átomos del anillo carbono, siendo cada heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, los átomos del anillo A están unidos según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos del anillo A y el estado saturado o insaturado del anillo A no incluye los carbonos que son también parte del anillo de pirimidina;

G es un enlace, NR^1 , O o $(CR^1R^2)_q$;

- 30 R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de uno a cuatro carbonos de longitud;

q es un número entero de 1 a 4;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un componente alifático y un componente aromático, estando sustituido cada componente con cero, uno o dos componentes alifáticos o aromáticos;

- 35 R^4 y R^5 están cada uno independientemente unido a carbono o nitrógeno y se selecciona independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno un componente alifático, un componente funcional, un componente aromático, y una de sus combinaciones;

R^6 es un enlace covalente que une nitrógeno a Ar o es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo alqueno de 2 a 4 carbonos;

Ar es un componente aromático sustituido o no sustituido;

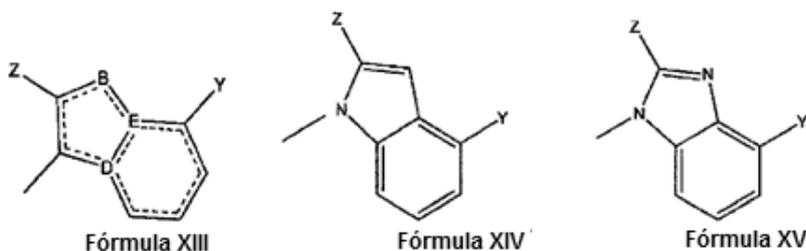
Het es un anillo bicíclico 5:5 o 5:6 saturado, insaturado, o aromático que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N en el anillo bicíclico, siendo los átomos restantes carbono, estando el anillo bicíclico sustituido con cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en un grupo alifático, un grupo funcional, un grupo aromático y cualquiera de sus combinaciones.

- 5 Con tal de que cuando el anillo A es benzo o benzo sustituido, el anillo Het no sea indolinilo no sustituido, benzoxazol-2-ona no sustituida, 2-aminobenzimidazol no sustituido, 5,6-dimetil-2-aminobenzimidazol, benzimidazol no sustituido o un 2-aminoimidazol no sustituido condensado con un anillo no sustituido de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano; y cuando el anillo A es un anillo no sustituido de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano que contiene un oxígeno en el anillo, un aminometilo en el anillo, un aminoetilo en el anillo o un resto aminofenilo en el anillo, el anillo Het no es un 2-aminobenzimidazol no sustituido o con un sustituyente metilo, fluoro, cloro, bromo o metoxi.

24. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 8 o 10 en el que el anillo A o el anillo A' es un anillo piridino, un anillo pirimidino, un anillo pirazidino, un tiapiperidino, un morfolino, un anillo pirrolo, un anillo tiofeno, un anillo furano, un anillo oxazolo, un anillo tiazolo, o cualquiera de sus isómeros parcialmente insaturado o posicional.

- 15 25. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 8 en el que el anillo A es imidazolo, pirazolo o tiazolo.

26. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 20, 21, 22, 23, 24 o 25 en el que G es un enlace, R^3 es hidrógeno, R^6 es $-CH_2-$ y Het es un resto biciclo de Formula XIII, XIV o XV



- 20 en las que:

B es CH_2 , CH, C=O, N u O;

D y E se seleccionan cada uno independientemente de C o N;

La línea discontinua significa un enlace sencillo o doble según los requisitos de valencia del enlace de las identidades moleculares de los átomos enlazados;

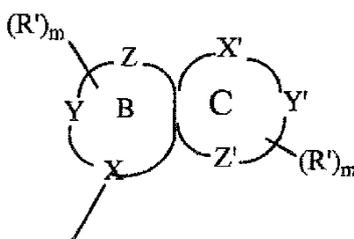
- 25 Y es hidrógeno, CN, CO_2H , $CON(R^c)_2$, $C(NR^c)N(R^c)_2$, $SO_2N(R^c)_2$ o SO_2R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo sustituido de 1 a 4 carbonos y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en el que,

- 30 El grupo alquilo sustituido está sustituido con OR^a , SR^a , $OC(O)R^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, $S(O)_tOR^a$, $S(O)_tN(R^a)_2$, $R^aN(R^a)_2$ o $PO_3(R^a)_2$, en las que cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

- 35 El grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b , R^b , $OC(O)R^b$, $N(R^b)_2$, $C(O)R^b$, $C(O)OR^b$, $OC(O)N(R^b)_2$, $C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(O)OR^b$, $N(R^b)C(O)R^b$, $N(R^b)C(O)N(R^b)_2$, $N(R^b)C(NR^b)N(R^b)_2$, $N(R^b)S(O)_tR^b$, $S(O)_tOR^b$, $S(O)_tN(R^b)_2$, $R^bN(R^b)_2$ o $PO_3(R^b)_2$ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones.

- 40 27. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 20, 21, 22, 23, 24 o 25 en el que el anillo Het tiene la fórmula



El anillo B es un anillo saturado, insaturado, o aromático de cinco miembros, el anillo C es un anillo saturado, insaturado, o aromático de cinco o seis miembros;

X es nitrógeno o carbono y es el átomo al que G está unido covalentemente;

- 5 Y, Z, X', Y' y Z' están cada uno independientemente ausentes o se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

Cada uno de los anillos B y C está sustituido con cero, uno, dos o tres grupos R';

Cada grupo R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en un componente alifático, un grupo funcional y un componente aromático;

- 10 m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Con tal de que cuando Z sea nitrógeno, Z se encuentre en la unión entre los anillos B y C o en otra posición del anillo B, el número total de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno en los anillos B y C no es mayor que 4, el número total de átomos de oxígeno es 0 o 1, el número total de átomos de azufre es 0 o 1 y el anillo Het no es indolinilo, benzoxazol-2-ona no sustituida, 2-aminobenzimidazol no sustituido, 5,6-dimetil-2-aminobenzamidazol, bencimidazol no sustituido o un 2-aminoimidazol no sustituido condensado con un anillo no sustituido de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano; y cuando el anillo A es un anillo no sustituido de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano que contiene un oxígeno en el anillo, un aminometilo en el anillo, un aminoetilo en el anillo o un resto aminofenilo en el anillo, el anillo de Het no es un 2-aminobenzamidazol no sustituido o con un sustituyente metilo, fluoro, cloro, bromo o metoxilo.

- 20 28. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 27 en el que Ar es un fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, o una de sus versiones sustituidas en el que el sustituyente es opcional, independiente y opcionalmente múltiple y es un componente alifático, funcional o aromático.

- 25 29. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 27 o 28 en el que el anillo Het es un indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, piridinopirrolilo, piridinotiofenilo, piridinofuranilo, piridinoimidazolilo, piridinotiazolilo, piridinooxazolilo, pirimidinopirrolilo, pirimidinotiofenilo, pirimidinofuranilo, pirimidinoimidazolilo, pirimidinotiazolilo, pirimidinooxazolilo, pirazolinopirrolilo, pirazolinotiofenilo, pirazolinofuranilo, pirazolinoimidazolilo, pirazolinotiazolilo, pirazolinooxazolilo, tiofenopirrolilo, tiofenotiofenilo, tiofenofuranilo, tiofenoimidazolilo, tiofenotiazolilo, tiofenooxazolilo, pirrolopirrolilo, pirrolotiofenilo, pirrolofuranilo, pirroloimidazolilo, pirrolotiazolilo, pirrolooxazolilo, furanopirrolilo, furanotiofenilo, furanofuranilo, furanoimidazolilo, furanotiazolilo, furanooxazolilo o una de sus versiones parcialmente saturadas o una de sus versiones sustituidas en el que de uno a tres sustituyentes están unidos a cada anillo, siendo los sustituyentes un grupo alifático, un grupo funcional o un grupo aromático.

- 30 30. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 20 a 29 en el que el componente alifático para cada uno de los grupos R', R³, R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de un resto orgánico lineal, ramificado o cíclico saturado o insaturado compuesto de carbono, hidrógeno y heteroátomos opcionales que incluyen boro, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo, halógeno, metal alcalino y metal alcalinotérreo.

- 35 31. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 20 a 30 en el que el componente alifático es un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo alquenilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquenilo, un grupo alquinilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquinilo, conteniendo cada grupo opcionalmente heteroátomos, siendo el número de átomos de carbono en cada grupo alquilo o cicloalquilo de 1 a 20 y siendo el número de átomos de carbono en cada grupo alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo o cicloalquinilo de 2 a 20.

- 40 32. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 31 en el que el componente aromático está sustituido con un componente funcional seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, OR^a, SR^a, OC(O)R^a, N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, -R^aN(R^a)₂, PO₃(R^a)₂ y cualquiera de sus combinaciones; en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliclilo,

heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y en el que cada t independientemente es un número entero de 1 o 2.

33. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 20 a 32 en el que el componente alifático está sustituido con un alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, OR^a, SR^a, OC(O)R^a, N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, R^aN(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o cualquiera de sus combinaciones; y cada t independientemente es un número entero de 1 o 2.

34. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 33 en el que el componente aromático para cada uno de los grupos Ar, R' y de R¹ a R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heteroalquilarilo, heteroalquiheteroarilo y heteroarilo, en el que el componente aromático es un grupo policíclico de anillo monocíclico o condensado con por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones conjugados.

35. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 34 en el que el componente aromático para cada uno de los grupos Ar, R' y de R³ a R⁵ es en parte alifático y en parte olefinicamente conjugado.

36. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 35 en el que el componente aromático para cada uno de los grupos Ar, R' y R³ a R⁵ es fenilo, naftilo, bencilo, etilfenilo, piridilo, pirimidinilo, purinilo, metililpiridilo, metililpirimidinilo, metililpurinilo, etililpiridilo, etililpirimidinilo, etililpurinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, trifluorometilfenilo o trifluorometilbencilo.

37. Un compuesto de pirimidina condensada según una cualquiera de las realizaciones 1 a 36 en el que el componente aromático para cada uno de los grupos Ar, R' y de R³ a R⁵ está sustituido con uno a tres J independientemente seleccionados, en el que J es alquilo, heteroalquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo; -R^a-N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; o J es F, Cl, Br, I, OR^a, OC(O)N(R^a)₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, azido, CF₃, OCF₃, R^a, O (oxo), S (tiono), metilendioxo, etilendioxo, N(R^a)₂, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, SO₂N(R^a)₂, SO₃R^a, C(O)R^a, C(O)C(O)R^a, C(O)CH₂C(O)R^a, C(S)R^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(S)N(R^a)₂, (CH₂)₀₋₂N(R^a)C(O)R^a, (CH₂)₀₋₂N(R^a)N(R^a)₂, N(R^a)₂, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)₂C(O)OR^a, N(R^a)₂CON(R^a)₂, N(R^a)₂C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)SO₂R^a, N(R^a)SO₂N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(S)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(S)N(R^a)₂, N(COR^a)COR^a, N(OR^a)R^a, C(=NH)N(R^a)₂, C(O)N(OR^a)R^a, o C(=NOR^a)R^a en las que R^a puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono que incluye alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, o en el que dos grupos R^a unidos a un átomo de nitrógeno o a átomos de nitrógeno adyacentes junto con el átomo o átomos de nitrógeno opcionalmente forman un heterociclilo.

38. El compuesto de pirimidina condensada de cualquiera de las realizaciones 1 a 37 en el que Ar es un fenilo no sustituido.

39. El compuesto de pirimidina condensada de cualquiera de las realizaciones 20 a 38 en el que Het está especificado y Het es un 2-alquilindolilo, un 2-cianoindolilo, un 2-haloindolilo, un 2-(hidroxialquil)indolilo, un 2-(alcoxi)indolilo, un 2-(aminoalquil)indolilo, un 2-(alquilaminoalquil)indolilo, un 2-(dialquilaminoalquil)indolilo, un 2-(acilamidoalquil)indolilo, un 2-(alcocarbonilaminoalquil)indolilo, un 2-(sulfonamidoalquil)indolilo, un 2-(β-cianoalquenil)indolilo, un 2-(β-ciano-β-carboxiamidoalquenil)indolilo, un 2-(β-alquilsulfonilalquenil)indolilo, un 2-(heterocicalalquil)indolilo, un 2-(aminocarbonilaminoalquil)indolilo, un 2-(alquilcarboxamidoalquil)indolilo, o un 2-(heterocicil)indolilo.

40. El compuesto de pirimidina condensada de cualquiera de las realizaciones 20 a 39 en el que Het está especificado y Het es un 2-alquilbenzimidazolilo, un 2-cianobenzimidazolilo, un 2-halobenzimidazolilo, un 2-(hidroxialquil)benzimidazolilo, un 2-(alcoxi)benzimidazolilo, un 2-(aminoalquil)benzimidazolilo, un 2-(alquilaminoalquil)benzimidazolilo, un 2-(dialquilaminoalquil)benzimidazolilo, un 2-(acilamidoalquil)benzimidazolilo, un 2-(alcocarbonilaminoalquil)benzimidazolilo, un 2-(sulfonamidoalquil)benzimidazolilo, un 2-(β-cianoalquenil)benzimidazolilo, un 2-(β-ciano-p-carboxiamidoalquenil)benzimidazolilo, un 2-(β-alquilsulfonilalquenil)benzimidazolilo, un 2-(heterocicalalquil)benzimidazolilo, un 2-(aminocarbonilaminoalquil)benzimidazolilo, un 2-(alquilcarboxamidoalquil)benzimidazolilo, o un 2-(heterocicil)benzimidazolilo.

41. El compuesto de pirimidina condensada de cualquiera de las realizaciones 20 a 40 en el que Het está especificado y Het es un 4-cianoindol o un 4-cianobenzimidazol; o Het es un 4-carboxamidoindol o un 4-carboxamidobenzimidazol en el que el carboxamido es grupo carboxamido primario, secundario, o terciario.

42. Un compuesto de pirimidina condensada que tiene cualquiera de las estructuras mostradas en cualquiera de la Tabla III
43. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 1 que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:
- 5 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 2-[5-(aminometil)-4H-pirrol[2,3-d][1,3]tiazol-4-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 10 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 {1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol
 N-bencil-2-[2-(metoximetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(metilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 15 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 ({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
 4-N-bencil-2-N-[1-(1H-indol-2-il)etil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
- 20 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 25 N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-enamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 30 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
 ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 35 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carboxamida;

- 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N-etil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-(2-aminoetil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- 10 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 15 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
- 20 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
- 25 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-{2-metil-4-[(morfolin-4-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-metil-4-[(piperazin-1-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-(2-aminoetil)-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 30 ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboximidamida;
- 35 N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-(4-[[4-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-(4-[[2-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

- 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 1-(4-[(3-fluorofenil)metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,8H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]etan-1-ona;
- 10 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-[(4-fluorofenil)metil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 15 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol;
 1-{1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}etan-1-ol;
 N-bencil-2-[2-(metoximetil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 20 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 ({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
- 25 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 carbamato de {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metilo;
 N-bencil-2-(2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 30 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-6-carbonitrilo;
 N-bencil-2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-6-metil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(propan-2-il)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;
 N-bencil-2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

- N-bencil-6-etil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-propil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-ol;
- 1-[4-(bencilamino)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- N-bencil-2-[2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 10 1-[4-(bencilamino)-6-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-in-1-ona;
- 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-en-1-ona;
- 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carbaldehido;
- N-{1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-il}acetamida;
- 15 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
- 20 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[6-(2-aminoacetil)-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-6-(2-metoxiacetil)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- 25 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
- ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carboxamida;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 30 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo;
- 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]etan-1-ona;
- 4-(bencilamino)-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-8-oxo-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo;
- 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 35 1-[2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]etan-1-ona;
- 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-7-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de metilo;

- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etan-1-ona;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 1-[4-(bencilamino)-6-metil-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[6-acetil-4-(bencilamino)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida.
44. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 4 que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:
- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- 10 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 2-[2-(aminometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 2-[2-(1-aminoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- {1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol;
- 15 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-1,3-benzodiazol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- N-bencil-2-[2-(morfolin-4-il)metil]-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil)acetamida;
- {1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metil)urea;
- N-bencil-2-[2-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
- 20 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 25 ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico;
- N-bencil-2-(2-etoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol;
- 30 carbamato de 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il;
- {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}urea;
- N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida.
- 35 45. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 7 que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:
- 8-(aminometil)-N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;

- N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-3-il)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
- 5 N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolina-8-carboxamida;
 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolina-8-carbonitrilo;
- 10 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-enamida;
 (2E)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}prop-2-enenitrilo;
 (2Z)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}-2-cianoprop-2-enamida;
- 15 (2E)-3-{3-[(2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-8-metoxiquinazolin-4-il)amino]metil}fenil}prop-2-enenitrilo;
 (2Z)-3-{3-[(2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-8-metoxiquinazolin-4-il)amino]metil}fenil}-2-cianoprop-2-enamida;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-({3-[(E)-2-(bencenosulfonil)etenil]fenil}metil)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-({3-[(E)-2-metanosulfoniletetil]fenil}metil)-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(E)-2-metanosulfoniletetil]-1H-indol-1-il}-8-metoxiquinazolin-4-amina;
- 20 2-{2-[(E)-2-(bencenosulfonil)etenil]-1H-indol-1-il}-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-metoxiquinazolin-4-amina;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 (2Z)-3-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}prop-2-enenitrilo;
 3-[(2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-8-metoxiquinazolin-4-il)amino]metil}benzonitrilo;
- 25 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 {1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metano;1
 N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;
 N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]quinazolin-4-amina;
- 30 N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 ({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 N-({1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
 1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 35 1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-8-metoxi-quinazolin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida.

46. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 10 formula IVA que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:

2-[2-(aminometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;

5 2-[2-(1-aminoetil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-N-bencil-8-(2-N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

N-bencil-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

N-{1-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}acetamida;

N-[(4-fluorofenil)metil]-8-metoxi-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina;

10 N-bencil-8-(2-metoxietoxi)-2-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)quinazolin-4-amina;

{1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}metanol;

2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-8-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida.

47. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 13 que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:

15 1-[7-(bencilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[6-(bencilamino)-9H-purin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)oxazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

20 1-[4-(bencilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

1-[6-(bencilamino)-9H-purin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)-[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

1-[7-(bencilamino)-[1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;

25 1-[4-(bencilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida.

48. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 16 que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos: N-bencil-5-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-amina.

49. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 10, Formula IVB, que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:

30 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1H-indol-3-il)quinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina;

3-[4-(bencilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;

N-bencil-2-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-8-metoxiquinazolin-4-amina;

N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)quinazolin-4-amina;

35 N-bencil-8-metoxi-2-(2-metil-1-benzofuran-3-il)quinazolin-4-amina.

50. Un compuesto de pirimidina condensada según la realización 4, Formula IIB, que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:

N-bencil-2-{2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-{2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

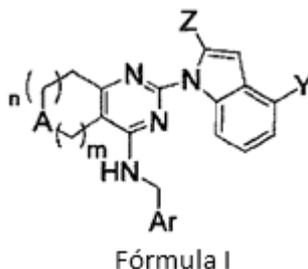
N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina.

51. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 50 que es efectiva como un inhibidor de la proteína que contiene valosina miembro de la familia AAA.
52. Una composición farmacéutica según la realización 51 en la que la proteína que contiene valosina está en una célula humana.
53. Un método para disminuir la actividad de la proteína que contiene valosina o disminuir la degradación de un sustrato de sistema de proteasoma que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 50.
54. Un método para disminuir la actividad de la proteína que contiene valosina o la degradación de un sustrato de sistema de proteasoma que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la realización 51 o la realización 52.
55. Un método según la realización 53 o 54 en el que el paciente es un ser humano.
56. Un método para identificar un compuesto candidato apropiado para la inhibición de proteína que contiene valosina que comprende:
- formar una muestra de control de un sustrato del sistema de proteasoma,
 - formar una muestra de ensayo del sustrato del sistema de proteasoma y un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-50,
 - medir la actividad enzimática producida combinando la muestra de control con ATP y una quinasa para producir una actividad medida de control,
 - medir la actividad enzimática producida combinando la muestra de ensayo con ATP y una quinasa para producir una actividad medida de ensayo,
 - comparar la actividad medida de ensayo y la actividad medida de control para determinar si la actividad medida de ensayo es menor que la actividad medida de control, determinando por ello si el compuesto candidato inhibe o disminuye la actividad de la proteína que contiene valosina.
57. Un método según la realización 56 en el que el ATP y la quinasa escinden el sustrato para producir un resto escindido y la presencia del resto escindido se determina por ensayo de anticuerpos, ensayo de marcador fluorescente, ensayo Southern Blot, ensayo Northern Blot, ensayo ELISA.
58. Un método según la realización 53, 54, 55, 56 o 57, en el que el compuesto de pirimidina condensada se conjuga con polietilenglicol o albúmina.
59. Un método para determinar el perfil biológico de un compuesto candidato que comprende:
comparar el resultado de un bioensayo de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-50 frente al resultado de un estándar positivo del mismo bioensayo, en el que el bioensayo es un ensayo de inhibición de p97.
60. Un compuesto de pirimidina condensada según cualquiera de las realizaciones 1 a 6 en el que A es CH₂.
61. Un compuesto de pirimidina condensada según cualquiera de las realizaciones 1 a 6 en el que A es NR¹.
62. Un compuesto de pirimidina condensada según cualquiera de las realizaciones 1 a 6 en el que A es O.
63. Un compuesto de pirimidina condensada que tiene cualquiera de los siguientes nombres de la IUPAC:
- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 - 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 - 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 - 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 - 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
 - 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;

- g) N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida;
- h) N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- i) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- j) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 5 k) 1-(4-[[3-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- l) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- m) N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- n) 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- o) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- 10 p) 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- q) 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]prop-2-in-1-ona;
- r) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
- s) N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- t) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-N-metil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 15 u) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
- v) ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxílico;
- w) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- x) N-bencil-2-(2-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina.
64. Un compuesto de pirimidina condensada que tiene cualquiera de los siguientes nombres de la IUPAC:
- 20 2-amino-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 2-amino-1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 2-amino-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
- 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-1,3-benzodiazol-4-carboxamida.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirimidina condensada de fórmula I



- 5 en la que:

A es CH₂, NR¹, O o S;

m es un número entero de 1-3;

n es 0 o un número entero of 1-2;

el anillo que contiene A es un anillo de cinco o seis miembros tal que la suma de of m+n es 1 o 2;

- 10 Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, R^c, OR^c, CN, CO₂H, CON(R^c)₂, C(NR^c)N(R^c)₂, CH₂N(R^c)₂, SO₂N(R^c)₂ y SO₂R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y cualquiera de sus combinaciones;

Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo o alquenilo sustituido de 1 a 4 carbonos, y alcoxi sustituido de 1 a 4 carbonos; en el que

- 15 el grupo alquilo o alquenilo sustituido está sustituido con OR^a, SR^a, OC(O)R^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, N(R^a)₂ o PO₃(R^a)₂ en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o cualquiera de sus combinaciones; y,

- 20 el grupo alcoxi sustituido está sustituido con OR^b, R^b, OC(O)R^b, N(R^b)₂, C(O)R^b, C(O)OR^b, OC(O)N(R^b)₂, C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(O)OR^b, N(R^b)C(O)R^b, N(R^b)C(O)N(R^b)₂, N(R^b)C(NR^b)N(R^b)₂, N(R^b)S(O)_tR^b, S(O)_tOR^b, S(O)_tN(R^b)₂, N(R^b)₂ o PO₃(R^b)₂ en las que cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o cualquiera de sus combinaciones;

- 25 R¹ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido de 1 a 6 carbonos, alquilo sustituido de 1 to 4 carbonos y -C(O)R^d; en el que, el alquilo sustituido está sustituido con OR^d, SR^d, OC(O)R^d, C(O)R^d, C(O)OR^d, -OC(O)N(R^d)₂, C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(O)OR^d, N(R^d)C(O)R^d, N(R^d)C(O)N(R^d)₂, N(R^d)C(NR^d)N(R^d)₂, N(R^d)S(O)_tR^d, S(O)_tOR^d, S(O)_tN(R^d)₂, N(R^d)₂ o PO₃(R^d)₂; y en las que cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo o cualquiera de sus combinaciones;

cada t se selecciona independientemente de un número entero de 1 o 2; y,

- 30 Ar es un fenilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, o una de sus versiones sustituidas en las que el sustituyente es opcional, independiente y opcionalmente múltiple y es un componente alifático, funcional o aromático, en las que el componente alifático se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo, en las que el componente aromático se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo y heteroarilo, en las que el componente funcional se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, OR^a, SR^a, OC(O)R^a, N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, R^a-N(R^a)₂ y PO₃(R^a)₂, en las que t es 1 o 2, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilo,

- 40 en el que "arilo" se selecciona del grupo que consiste en fenilo, fluorenilo y naftilo, en el que "arilo" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, OR^a, SR^a, OC(O)R^a, N(R^a)₂, C(O)R^a, C(O)OR^a, OC(O)N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(O)OR^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, N(R^a)S(O)_tR^a, S(O)_tOR^a, S(O)_tN(R^a)₂, N(R^a)₂ y PO₃(R^a)₂, en las que t es 1 o 2, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilo,

en el que "heteroarilo" se refiere a un radical aromático de 5, 6 o 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con un o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, OR^a , SR^a , $OC(O)R^a$, $N(R^a)_2$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, $S(O)_tOR^a$, $S(O)_tN(R^a)_2$, y $PO_3(R^a)_2$, en las que t es 1 o 2, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclalquilo o heteroarilo,

en el que "heterociclalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 5, 6 o 10 miembros que tiene de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, OR^a , SR^a , $OC(O)R^a$, $N(R^a)_2$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, $S(O)_tOR^a$, $S(O)_tN(R^a)_2$, y $PO_3(R^a)_2$, en las que t es 1 o 2, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclalquilo o heteroarilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1, en el que

Z se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoximetoxi, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidionilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos.

3. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1, en el que

Y se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclalquilo, heteroarilo, OR^c , CN, CO_2H , $CON(R^c)_2$, $C(NR^c)N(R^c)_2$, $CH_2N(R^c)_2$, $SO_2N(R^c)_2$ y SO_2R^c en las que cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aralquilo, heterociclalquilo, heteroarilo y cualquiera de sus combinaciones.

4. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1 o 2,

en el que Y se selecciona del grupo que consiste en ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminoalquilenilo, metilaminoalquilenilo, dimetilaminoalquilenilo, hidroxialquilenilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, metoxietilo, metoxietoxi, N-alquilenilacetamida, N-alquilenilurea, N-alquilenilcarbamato, N-alquilenilcarbamato de metilo, N-alquilenilsulfonamida, N-alquilenilpropinamida, N-alquilenilacrilamida, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidionilo, pirrolidinilo, N-alquilenilmorfolina, trifluorometilo, pentafluoroetilo, cianoalquilenilo, fluoro, cloro, bromo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, carboxamida, sulfonamida, N-alquilcarboxamida, N,N-dialquilcarboxamida, N-alquilsulfonamida, N,N-dialquilsulfonamida, en el que el grupo alquilenilo es $-(CH_2)_n-$ de uno a seis carbonos y el grupo alquilo es de 1 a 4 carbonos.

5. El compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1, en el que Ar es un fenilo no sustituido.

6. El compuesto de pirimidina condensada de la reivindicación 1, en el que el grupo indol en la posición 2 de la pirimidina condensada es un 2-alquilindolilo, un 2-cianoindolilo, un 2-haloindolilo, un 2-(hidroxialquil)indolilo, un 2-(alcoxi)indolilo, un 2-(aminoalquil)indolilo, un 2-(alquilaminoalquil)indolilo, un 2-(dialquilaminoalquil)indolilo, un 2-(acilamidoalquil)indolilo, un 2-(alcoxycarbonilaminoalquil)indolilo, un 2-(sulfonamidoalquil)indolilo, un 2-(β -cianoalqueno)indolilo, un 2-(β -ciano- β -carboxiamidoalqueno)indolilo, un 2-(β -alquilsulfonilalqueno)indolilo, un 2-(heterociclalquil)indolilo, un 2-(aminocarbonilaminoalquil)indolilo, un 2-(alquilalquilcarboxamidoalquil)indolilo, o un 2-(heterociclil)indolilo.

7. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1 que tiene el nombre de la IUPAC o una de sus sales o hidratos:

N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;

{1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol

- N-bencil-2-[2-(metoximetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(metilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
 5 ((1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
 4-N-bencil-2-N-[1-(1H-indol-2-il)etil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 10 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
 N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 15 N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida;
 N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-enamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 20 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
 ácido 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida;
 25 N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carboxamida;
 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
 30 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N-etil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-N-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 N-(2-aminoetil)-1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 35 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;

- N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 5 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 2-(aminometil)-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
- 10 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 15 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- N-bencil-2-{2-metil-4-[(morfolin-4-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-{2-metil-4-[(piperazin-1-il)carbonil]-1H-indol-1-il}-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-(2-aminoetil)-1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- 20 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-etil-1H-indol-4-carboxamida;
- N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboximidamida;
- N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 25 1-(4-[[4-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-(4-[[2-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-[(carbamoilamino)metil]-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
- 30 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-(4-[[3-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,8H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]etan-1-ona;
- 2-[2-(1-aminoetil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;

- 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-[(4-fluorofenil)metil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-etoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metanol;
- 1-{1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}etan-1-ol;
- N-bencil-2-[2-(metoximetil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 10 N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)acetamida;
- ({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)urea;
- N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)carbamato de metilo;
- N-({1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)metanosulfonamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 15 carbamato de {1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-il}metilo;
- N-bencil-2-(2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 20 N-bencil-2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-6-metil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-[2-(propan-2-il)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-etil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 25 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-bencil-2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-6-etil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-(propan-2-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-6-propil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 30 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-ol;
- 1-[4-(bencilamino)-6-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- N-bencil-2-[2-metil-4-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 N-bencil-2-(2-cloro-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-[4-(bencilamino)-6-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-in-1-ona;

- 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]prop-2-en-1-ona;
 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carbaldehido;
 N-{1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-il}acetamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 5 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,N,2-trimetil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-N-(propan-2-il)-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-N-(butan-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxamida;
 10 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[6-(2-aminoacetil)-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-6-(2-metoxiacetil)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
 15 ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
 N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carboxamida;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo;
 20 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]etan-1-ona;
 4-(bencilamino)-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-8-oxo-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-bencil-2-(2-metoxi-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-{2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il}etan-1-ona;
 25 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-N-bencil-7-etil-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-[2-(aminometil)-1H-indol-1-il]-4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidina-7-carboxilato de metilo;
 N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina; y
 N-Bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.
8. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que A es CH₂.
- 30 9. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que A es NR¹.
10. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que A es O.
11. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1 que tiene cualquiera de los siguientes nombres de la IUPAC:
- a) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 35 b) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- c) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- d) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;

- e) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
- f) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-ciclopropil-1H-indol-4-carboxamida;
- g) N-({1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-1H-indol-2-il}metil)prop-2-inamida;
- h) N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- 5 i) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- j) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- k) 1-(4-[[3-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- l) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- m) N-bencil-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina;
- 10 n) 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- o) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- p) 2-[4-(aminometil)-2-metil-1H-indol-1-il]-N-bencil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- q) 1-[4-(bencilamino)-2-(2-metil-1H-indol-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]prop-2-in-1-ona;
- r) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-sulfonamida;
- 15 s) N-bencil-2-(4-metanosulfonil-2-metil-1H-indol-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- t) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-N-metil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- u) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-N,2-dimetil-1H-indol-4-carboxamida.
12. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1 que tiene cualquiera de los siguientes nombres de la IUPAC:
- 20 a) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- b) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- c) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-etoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- d) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-(2-metoxietoxi)-1H-indol-4-carbonitrilo;
- e) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-2-cidopropil-1H-indol-4-carboxamida;
- 25 f) N-bencil-2-[2-metil-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1H-indol-1-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-amina;
- g) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-1H-indol-4-carboxamida;
- h) 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- i) 1-(4-[[3-fluorofenil]metil]amino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-indol-4-carboxamida;
- j) ácido 1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxílico;
- 30 k) 1-[4-(bencilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il]-N-metil-2-metil-1H-indol-4-carboxamida.
13. Un compuesto de pirimidina condensada según la reivindicación 1 que tiene el nombre de la IUPAC:
1-[4-(bencilamino)-5H,7H,8H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il]-2-metil-1H-indol-4-carboxamida.
14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en la disminución de la actividad de la proteína que contiene valosina o la degradación disminuida de un sustrato de sistema de proteasoma en el tratamiento de cáncer.
16. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso como inhibidor de p97 en el tratamiento de cáncer.