Caja 692

Industria y Comercio

SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-110920-C-00000-0000
Fecha: 2009-12-10 14:03:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 400

Delegatura de Propied

División de Nuevas Creciones

04-110920 C

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

Divisional C

21. **EXPEDIENTE No.** 04.110.920 (Divisional 3)

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE QUINOLINONA

Nuevo Título: Composición Farmacéutica de Irinotecan y un derivado del núcleo 3-(imidazo[4,5-b]piridinil, piridazinil, triazinil o tetrazinil)-quinolin-2-ona.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 417/14 A61K31/47

SOLICITANTE NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.

DOMICILIO DELAWARE, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D. C.,** OCTUBRE 1, 2008

D 072030

44

(FORMA P-10)

04-110920 C 1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-110920-C-00000-0000
Fecha: 2009-12-10 14:03:43 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 400

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICI
04-110920 (Divisional-3)
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL Divisional C.

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1 ☐ **Patente de Invención** ☐ **Patente Modelo de Utilidad.**

☐ **Capítulo I** ■ **Capítulo II**

2 **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.** Dirección: 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: California, Estados Unidos Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número _____
3 **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C., Colombia Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [X] **NIT:** [ ] **C.E.** [ ] **OTRO** [ ] **NÚMERO:** 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ
4 **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: **VER LISTA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US03/10463 Fecha ABRIL 4 DE

Publicación Internacional No. WO 03/087095 A 1 Fecha Octubre 23, 2003

Título (54) DERIVADOS DE QUINOLINONA
Nuevo Título: Composición farmacéutica de Irinotecán y un derivado de indeo 3-(imidazo[4,5-b]piridinil, piridazinil, tiazinil o tetrazinil)-quinolin-2-ona

Clasificación Internacional (51) C07D 417/14, 413/14, 43/14, A61K 31/47

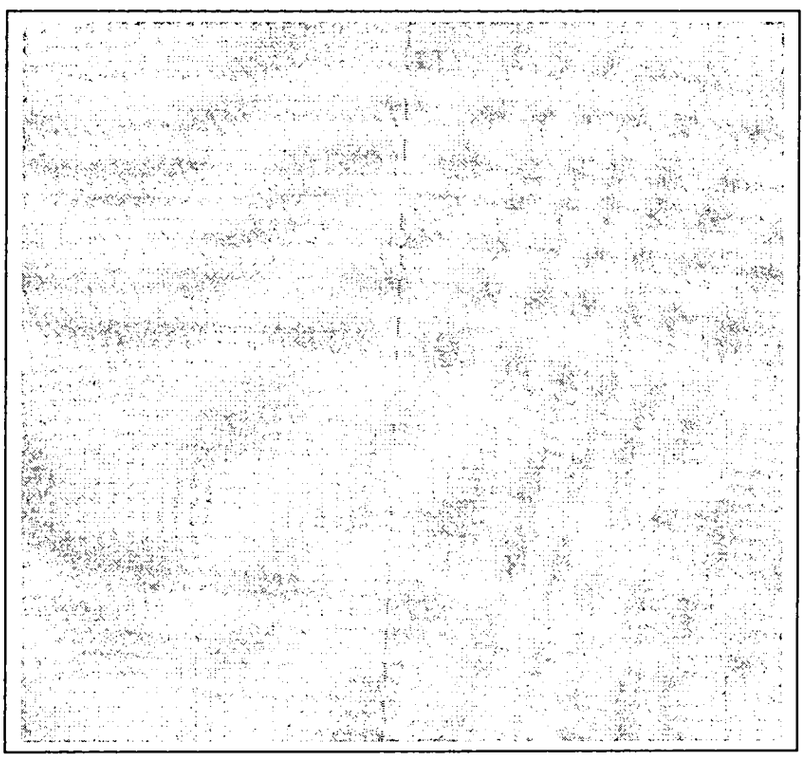
8 **Prioridad** SI ■ NO ☐	**(33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
	Estados unidos	Abril 5, 2002	10/116,117

9 **Comprobante de pago No. 08-71,755 Fecha 9 de septiembre de 2008**

11 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes si fuese el caso
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [ ] Otros

12 FIGURA CARACTERISTICA



13 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P.** 20824 CSJ

As. DIN 3

PETITORI

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 0411 Folios: 400
Fecha (AMD): 2004-11-04 14:52:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

2) SOLICITANTE (71)	**Nombre: CHIRON CORPORATION** **Dirección: 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, Estados Unidos** **Nacionalidad o domicilio: Emeryville, California, Estados Unidos** **Lugar de constitución: Delaware, Estados Unidos**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☐ **NIT:** ☒ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **Cual** _____ **NÚMERO** _____
	Teléfono: **Fax:** **E. Mail:**	
3) REPRESENTANTE APODERADO	**Nombre:** DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN **Dirección:** Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. **Teléfono:** 6350835 **Fax:** 6350824 **E. Mail:** clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☒ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **NÚMERO:** 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	**Nombre: 1. RENHOWE, Paul, A.; 2. PECCHI, Sabina; 3. MACHAJEWSKI, Timothy D.; 4. SHAFER, Cynthia M. 5. TAYLOR, Clarke; 6. McCREA, William R.; 7. McBRIDE, Christopher; 8. JAZAN, Elias; 9. HEISE, Carla** **Dirección: 1. 262 Stetson Drive, Danville, CA 94506, USA; 2. 5834 Merriewood Drive, Oakland, Ca 94506 USA; 3. 2514 Norwalk Court, Martinez, CA 94553 USA; 4. 4868 El Grande Place, El Sobrante, CA 94803 USA; 5. 612 Adams Street, Albany CA 94706 USA; 6. 1040 Amito Drive, Berkeley, CA 94705 USA; 7. 4504 Lawton Avenue, Oakland, CA 94609 USA; 8. 520 McLaughlin Avenue, Richmond, CA 94805 USA; 9. 436 Hawthorne Lane, Benicia, CA 94510, USA** **Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores domiciliados en California, Estados Unidos**	

5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US03/10463 Fecha: Abril 4, 2003
Publicación Internacional No. WO 03/087095 A1 Fecha: Octubre 23, 2003

6) Titulo (54): DERIVADOS DE LA QUINOLINONA

7) Clasificación Internacional: C07D 417/14, 413/14, 43/14, A61K 31/47

8) PRIORIDAD	**33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
SI ☒ **NO** ☐	**ESTADOS UNIDOS**	**ABRIL 5, 2002**	**10/116,117**

9) Comprobante de pago N°. 04-79,737 Fecha: Octubre 12, 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

INVENTORES

1. **RENHOWE**, Paul, A.
262 Stetson Drive, Danville, CA 94506, Estados Unidos de América

2. **PECCHI**, Sabina
5834 Merriewood Drive, Oakland, CA 94506, Estados Unidos de América

3. MACHAJEWSKI, Timothy, D.
2514 Norwalk Court, Martinez, CA 94553, Estados Unidos de América

4. **SHAFER**, Cynthia M.,
4868 El Grande Place, El Sobrante, CA 94803 Estados Unidos de América

5. **TAYLER**, Clarke
612 Adams Street, Albano CA 94706, Estados Unidos de América

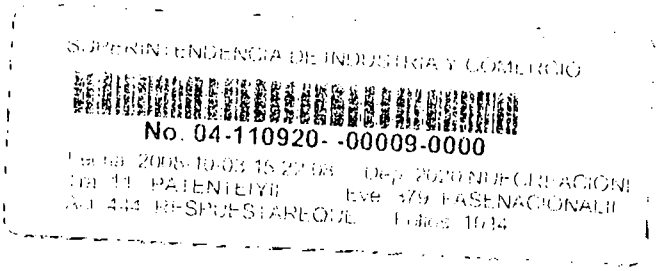
6. **McCREA**, William, R.
1040 Amito Drive, Berkeley, CA 94705, Estados Unidos de América

7. **McBRIDE**, Christopher
4504 Lawton Avenue, Oakland, CA 94609, Estados Unidos de América

8. **JAZAN**, Elisa
520 McLaughlin Avenue, Richmond, CA 94805, Estados Unidos de América

9. **HEISE**, Carla
436 Hawthrone Lane, Benicia, CA 94510, Estados Unidos de América

3 DIV 3



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,755
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062734387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3 P-584

4

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05/107 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera. Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con la resolución número 718 de 2003 expedida por el Ministerio del Interior y de Justicia

(Se traduce un documento de Cesión a favor de la compañía Chiron Corporation, Certificados Notariales y Apostillas Nos. 231288 y 231289, escritos en inglés.)

CLARKE, MODET & Co.

Colombia

CORREO-ELECTRÓNICO: clarkemodet@ clarkemodet.com.co

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, AA. 92397

COLOMBIA

CESIÓN

El suscrito, (en adelante los CEDENTES), Carla Heise, representante legal de (en blanco) domiciliado en Benicia, California, Estados Unidos de América, por el presente declara que cede todos y cada uno de los derechos y privilegios que le correspondan o que le puedan corresponder sobre lo siguiente en Colombia: DERIVADOS DE QUINOLINONA a: CHIRON CORPORATION, con domicilio en 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916 Estados Unidos de América,, (en adelante el CESIONARIO) quien acepta la cesión que se hace en el presente y autoriza a DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMÁN, tp. 20824 y a CLAUDIA LUCÍA CARO RAMIREZ, tp 36448, con domicilio en Santafé de Bogotá, Colombia, para que obrando en su orden, en nombre del (de los) otorgante(s) tramiten hasta su terminación el registro de la presente cesión.

El Cedente y el Cesionario firman este documento como prueba de aceptación de la cesión.

TRADUCCIÓN OFICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MARZO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

4

Dada y firmada en Emeryville, Claifornia. Estados Unidos de América el día 9 de Marzo de 2005.

(Firmado) Ilegible

Carla Heise

El Cedente

Dada y firmada en Emeryville, Claifornia. Estados Unidos de América el día 10 de Marzo de 2005.

(Firmado) Ilegible

Young J. Suh

El Cesionario

NOTA: Este documento debe ser otorgado ante Notario Público y legalizado por el Cónsul Colombia.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE ALAMEDA } S.S.

En Marzo 9, 2005, ante mi, Nancy Swanson, Notario Público (Nombre y Cargo del Funcionario (p.ej. "Jane Doe, Notario Público"), comparecieron personalmente Carla Heise., (Nombres de los firmante(s)),

(en blanco)
X

a quienes conozco personalmente o quienes presentaron pruebas basadas en evidencia suficiente de ser la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en el instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mí que él(ellos) suscribió(eron) el mismo en su(s) calidad(es) de autorizado(s) y que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de quien la(s) persona(s)

TRADUCCIÓN OFICIAL No._____
JUAN PABLO RODRIGUEZ AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

6

actúa(n) suscribió(eron) el instrumento.

DA FE mi firma y sello oficial.

Firma: (Firmado) Nancy Swanson

Firma del Notario Público,

(Sello a Tinta: Nancy Swanson, Comisión # 1326916, NOTARIO PÚBLICO - CALIFORNIA, CONDADO DE ALAMEDA, mi comisión vence Noviembre 23, 2005)

OPCIONAL

Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: (en blanco)

Fecha del Documento: (en blanco) Número de Páginas (en blanco)

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: (en blanco)

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante: (en blanco)

en blanco	INDIVIDUO				
en blanco	FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S):				
en blanco	SOCIO	en blanco	LIMITADO	en blanco	GENERAL
en blanco	APODERADO				
en blanco	SÍNDICO				

16 MAR 2005

AGUSTIN MORAN ESTEVEZ
NOTARIO CUARENTA Y UNO

TRADUCCION OFICIAL No. 0 5
JUAN PABLO [illegible] ANITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
[illegible] 28 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

6

7

en blanco	CUSTODIO
en blanco	OTRO:_____

EL FIRMANTE REPRESENTA: (en blanco)

HUELLA DIGITAL DEL PULGAR DERECHO DEL FIRMANTE
(en blanco)

1998 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave, P.O. Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402 Prod. No. 5907 Pedido: Llamar a Linea Gratuita 1-800-876-6827.

Estado de California

(Sello Pre-Impreso)

SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 1961)

1. *País: Estados Unidos de América*
   Este documento público
2. *Ha sido firmado por NANCY L. SWASON*
3. *Actuando en calidad de Notario Público, Estado de California*
4. *Lleva el sello/estampilla de NANCY L. SWASON, Notario Público, Estado de California*

CERTIFICADA

5. *En Sacramento, California*
6. *El 15 de Marzo, 2005*
7. *Por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California*
8. *No. 231288*
9. *Sello/Estamplilla*

(Sello de Oblea del Estado de California, Sello a tinta del Secretario de Estado)

(Sello Redondo a Tinta del Secretario de Estado)

10. *Firma (Firmado)*
    CATHY MITCHELL

30 MAR 2005

NOTARIO CUARENTA Y UNO
JUAN PABLO PALLARES ACUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
No. 78 DE MAYO 2005
DE LA SRIA. DE GOBERNACION Y DE JUSTICIA

7

8

Secretario de Estado Encargado

Por (Firmado) Ilegible

NP-24 A (Rev 3-05)

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE ALAMEDA } S.S.

En Marzo 10, 2005 , ante mi, Elissa M. Nash, Notario Público (Nombre y Cargo del Funcionario (p.ej. "Jane Doe, Notario Público"), comparecieron personalmente Young J. Suh., (Nombres de los firmante(s)),

X

(en blanco)

a quienes conozco personalmente o quienes presentaron pruebas basadas en evidencia suficiente de ser la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en el instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mí que él(ellos) suscribió(eron) el mismo en su(s) calidad(es) de autorizado(s) y que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de quien la(s) persona(s) *actúa(n) suscribió(eron) el instrumento.*

DA FE mi firma y sello oficial.

Firma: (Firmado) Elissa M. Nash

Firma del Notario Público,

(Sello a Tinta: Elissa M. Nash, Comisión # 1553873, NOTARIO PÚBLICO - CALIFORNIA, CONDADO DE ALAMEDA, mi comisión vence Febrero 11, 2009)

AGUSTIN MORALES MEDINA
NOTARIO CONSECUTIVO UNO
TRADUCTOR OFICIAL No.
JUAN
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES
Y DE JUSTICIA

8

9

OPCIONAL

Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: (en blanco)

Fecha del Documento: (en blanco) Número de Páginas (en blanco)

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: (en blanco)

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante: (en blanco)

en blanco INDIVIDUO

en blanco FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S):

en blanco SOCIO en blanco LIMITADO en blanco GENERAL

en blanco APODERADO

en blanco SÍNDICO

en blanco CUSTODIO

en blanco OTRO:

EL FIRMANTE REPRESENTA: (en blanco)

HUELLA DIGITAL DEL PULGAR DERECHO DEL FIRMANTE
(en blanco)

1998 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave, P.O. Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402 Prod. No. 5907 Pedido: Llamar a Línea Gratuita 1-800-876-6827.

18 MAR 2005

Estado de California

TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL

9

10

(Sello Pre-Impreso)

SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 1961)

11. *País: Estados Unidos de América*

Este documento público

12. *Ha sido firmado por ELISSA M. NASH*

13. *Actuando en calidad de Notario Público, Estado de California*

14. *Lleva el sello/estampilla de ELISSA M. NASH, Notario Público, Estado de California*

CERTIFICADA

15. *En Sacramento, California*

16. *El 15 de Marzo, 2005*

17. *Por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California*

18. *No. 231289*

19. *Sello/Estamplilla*

(Sello de Oblea del Estado de California, Sello a tinta del Secretario de Estado)

(Sello Redondo a Tinta del Secretario de Estado)

20. *Firma (Firmado)*

CATHY MITCHELL

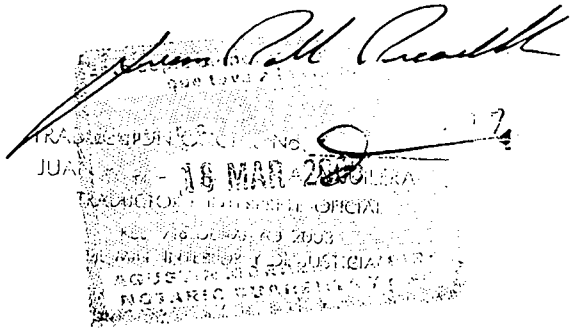
Secretario de Estado Encargado

Por (Firmado) Ilegible

NP-24 A (Rev 3-05)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, Marzo 18, 2005.



10

P.584

11

Clarke, Modet & Co.
Colombia

E-MAIL: clarkemo@colomsat.net.co
SANTAFÉ DE BOGOTA, A.A. 92397
COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de represente legal de

con domicilio en:

Por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente
en Colombia:

a:

con domicilio en

(En adelante llamada LA CESIONARIA) quien acepta la cesión que aquí se le hace y autoriza a DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tp 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá,Colombia, para que cualquiera en su orden, en nombre del (de los) otorgante (s) tramiten hasta su terminación la inscripción de la presente cesión.

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes EL CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en Emeryville, California USA

A los 09 Días de March De 2005

Carla CHeise

El Cedente /The Assignor
Carla Heise

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia o por Apostilla).

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

Carla Heise

legal representative of

domiciled at

Benicia, California USA

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following
in Colombia

Derivados de Quinolinona

to

Chiron Corporation

with domicile in

4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916 USA

(Hereinafter THE ASSIGNEE) who accepts the assignment hereby done and authorizes to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tp. 20824 and CLAUDIA CARO RAMIREZ tp. 36448, residing in Santafé de Bogotá, Colombia, in the order of their appointment in behalf of grantors to process until its competion the registration of this assignment.

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at Emeryville, California USA

on this 10 day of March of 2005

Chiron Corporation

By: [signature]
Young J. Suh
El Cesionario /The Assignee
Assistant Secretary

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consul or by Apostille).

[illegible] 07

[illegible] MAR 2005

10

12

State of California

SECRETARY OF STATE

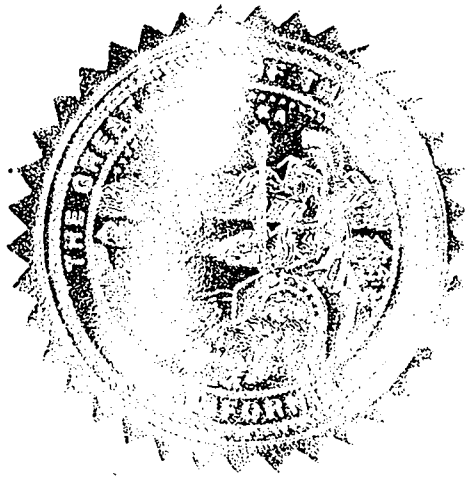
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

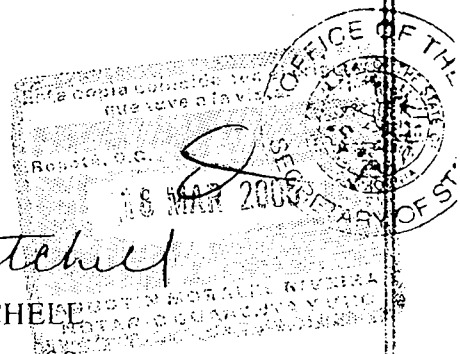
1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by NANCY L. SWANSON*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of NANCY L. SWANSON, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of March 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 231288*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



CATHY MITCHELL
Acting Secretary of State

BY Brownell

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Alameda } ss.

On March 9, 2005 (Date) before me, Nancy L. Swanson (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared Carla Heise (Name(s) of Signer(s))

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(~~s~~) whose name(~~s~~) is/~~are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she/~~they~~ executed the same in ~~his~~/her/~~their~~ authorized capacity(~~ies~~), and that by ~~his~~/her/~~their~~ signature(~~s~~) on the instrument the person(~~s~~), or the entity upon behalf of which the person(~~s~~) acted, executed the instrument.

NANCY L. SWANSON
Commission # 1[illegible]
Notary Public - California
Alameda County
My Comm. Expires Nov [illegible]

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Fecha: 13 MAR 2005
AUSTIN NICOLAS RIVERA
Prod. No. 5902 Recorder Certificado Ad. 1620

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org

14 20

State of California

SECRETARY OF STATE

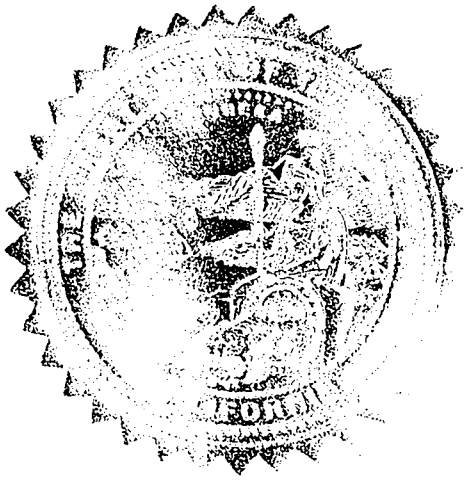
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by ELISSA M. NASH*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of ELISSA M. NASH, Notary Public, State of California*

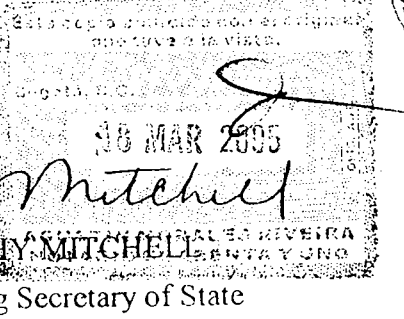
CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of March 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 231289*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*





CATHY MITCHELL
Acting Secretary of State

BY Bocanegra

14

NP-24 A (REV. 3-05)

15

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Alameda } ss.

On March 10, 2005 (Date) before me, Elissa M. Nash (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared Young J. Suh (Name(s) of Signer(s)),

[X] personally known to me
[ ] proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

ELISSA M. NASH
Commission # 1553873
Notary Public - California
Alameda County
My Comm. Expires Feb 19, 2009

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

[ ] Individual
[ ] Corporate Officer — Title(s): _____
[ ] Partner — [ ] Limited [ ] General
[ ] Attorney-in-Fact
[ ] Trustee
[ ] Guardian or Conservator
[ ] Other: _____

Signer Is Representing: _____

10 MAR 2005

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave • P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Prod. No. 5907 Reorder Call Toll-Free 800-876-6827

15

P 582

16

A 1270992

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

January 13, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON November 23, 2004.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 MAR 2005

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

La Nai Jamison

LANAI JAMISON
Certifying Officer

05/106

16

17

Form PTO-1595
(Rev. 03/01)
OMB No. 0651-0027 (exp. 5/31/2002)

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
U.S. Patent and Trademark Office

Atty Docket No.: 16038.005

To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Paul A. Renhowe
Sabina Pecchi
Timothy Machajewski
Cynthia M. Shafer
Clarke Taylor
William R. McCrea, Jr.
Christopher McBride
Eliza Jazan

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies)
Name: Chiron Corporation

Internal Address: Mail Stop R-3
Street Address: 4560 Horton Street

City: Emeryville State: California Zip: 94608-2916
☐ Other

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other

Execution Date: November 1, 2004, November 2, 2004, November 8, 2004, and November 9, 2004

4. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____.

A. Patent Application No.

10/116,117

B. Patent Registration No.(s)

Additional number(s) attached ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: **Chiron Corporation**

Internal Address: **Mail Stop R-3**
Street Address: **4560 Horton Street**

City: **Emeryville** State: **CA** Zip: **94608-2916**

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... $40.00

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account (any deficiencies)

8. Deposit account number:

03-1664

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Charlene A. Launer, Registration No. 33,035 — Name of Person Signing
Charlene A. Launer — Signature
11/23/04 — Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 12

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the U.S. Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

700133855

CH $40.00 03168 10116117

PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0752
18 MAR 2005

17

18

PATENT

Atty. Docket No. 16038.005

ASSIGNMENT

WHEREAS, We, Paul A. Renhowe, Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M. Shafer, Clarke Taylor, William R. McCrea, Jr., Christopher McBride, and Elisa Jazan, hereinafter referred to as ***ASSIGNORS***, have invented certain new and useful improvements as described and set forth in the below-identified application for United States Letters Patent:

Title of Invention: QUINOLINONE DERIVATIVES

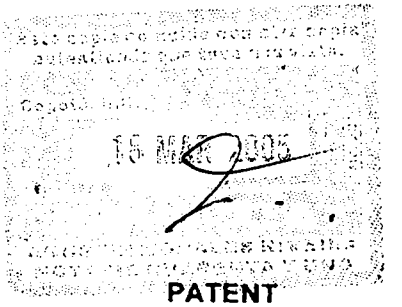
Date(s) of Execution: November 2, 2004
November 9, 2004

Filing Date: April 5, 2002

Serial No: 10/116,117

WHEREAS, CHIRON CORPORATION, 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916, a corporation of the State of Delaware, hereinafter referred to as ***ASSIGNEE***, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in the above invention and application and in any Letters Patent which may be granted on the same;

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that, for and in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) lawful money paid to ***ASSIGNORS*** by ***ASSIGNEE***, receipt of which is hereby acknowledged, ***ASSIGNORS*** have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer unto said ***ASSIGNEE***, and ***ASSIGNEE'S*** successors and assigns, all right, title and interest in and to the said invention, said application for United States Letters Patent, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same in the United States and all countries throughout the world including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions (including conversions claiming priority under 35 U.S.C. §119(e)), reissues, prolongations or extensions thereof, the said interest to be held and enjoyed by said ***ASSIGNEE*** as fully and exclusively as it would have been held and enjoyed by said ***ASSIGNORS*** had this assignment and transfer not been made, to the full end and term of any Letters Patent.



05/1

18

PATENT

Atty. Docket No. 16038.005

ASSIGNORS also agree that the U.S. application number may be entered above by ***ASSIGNEE*** or its agents upon designation of the application number by the U.S. Patent and Trademark Office.

ASSIGNORS further agree that they will, without charge to said ***ASSIGNEE***, but at ***ASSIGNEE'S*** expense, cooperate with ***ASSIGNEE*** in the prosecution of said application and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ***ASSIGNEE*** lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ***ASSIGNEE***, or ***ASSIGNEE'S*** successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, ***ASSIGNORS*** have hereunto signed their names to this assignment on the dates indicated below.

DATE 11-9-04 Paul Renhowe
Paul A. Renhowe

DATE 11-02-04
Sabina Pecchi

DATE 11/2/04
Timothy Machajewski

DATE 11-2-04 Cynthia M. Shafer
Cynthia M. Shafer

DATE
Clarke Taylor

Witness Signature

DATE 11-9-2004 William R. McCrea, Jr.
William R. McCrea, Jr.

DATE 11-2-04
Christopher McBride

PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0754

20

PATENT
Atty. Docket No. 16038.005

Elisa Jazan

Witness Signature

PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0755

21

[redacted]

3-04 04:51pm From-Intellectual Property Department 510-655-3542 T-853 P.006/013 F-816

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Alameda } ss.

On November 2, 2004 (Date) before me, Melodi K. Dice (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public"))

personally appeared Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia Shafer, and Christopher McBride (Name(s) of Signer(s))

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

MELODI K. DICE
Commission # 1345312
Notary Public - California
Alameda County
My Comm. Expires Mar 30, 2006

WITNESS my hand and official seal.

Melodi K Dice
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave. P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0756
18 MAR 2005

21

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Alameda } ss.

On November 9, 2004 (Date) before me, Nancy Swanson (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),
personally appeared Paul A. Renhowe, and William R. McCrea Jr. (Name(s) of Signer(s))

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) ~~is~~/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she/they executed the same in ~~his~~/her/their authorized capacity(ies), and that by ~~his~~/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

NANCY L. SWANSON
Commission # 1326516
Notary Public - California
Alameda County
My Comm. Expires Nov 23, 2005

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0757
18 MAR 2005

23



PATENT

Atty. Docket No. 16038.005

ASSIGNMENT

WHEREAS, We, Paul A. Renhowe, Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M. Shafer, Clarke Taylor, William R. McCrea, Jr., Christopher McBride, and Elisa Jazan, hereinafter referred to as ***ASSIGNORS***, have invented certain new and useful improvements as described and set forth in the below-identified application for United States Letters Patent:

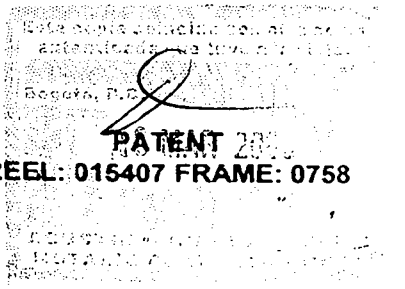
Title of Invention: QUINOLINONE DERIVATIVES

Date(s) of Execution: November 1, 2004 Filing Date: April 5, 2002

Serial No: 10/116,117

WHEREAS, CHIRON CORPORATION, 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916, a corporation of the State of Delaware, hereinafter referred to as ***ASSIGNEE***, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in the above invention and application and in any Letters Patent which may be granted on the same;

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that, for and in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) lawful money paid to ***ASSIGNORS*** by ***ASSIGNEE***, receipt of which is hereby acknowledged, ***ASSIGNORS*** have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer unto said ***ASSIGNEE***, and ***ASSIGNEE'S*** successors and assigns, all right, title and interest in and to the said invention, said application for United States Letters Patent, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same in the United States and all countries throughout the world including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions (including conversions claiming priority under 35 U.S.C. §119(e)), reissues, prolongations or extensions thereof, the said interest to be held and enjoyed by said ***ASSIGNEE*** as fully and exclusively as it would have been held and enjoyed by said ***ASSIGNORS*** had this assignment and transfer not been made, to the full end and term of any Letters Patent.



23

PATENT

Atty. Docket No. 16038.005

ASSIGNORS also agree that the U.S. application number may be entered above by ***ASSIGNEE*** or its agents upon designation of the application number by the U.S. Patent and Trademark Office.

ASSIGNORS further agree that they will, without charge to said ***ASSIGNEE***, but at ***ASSIGNEE'S*** expense, cooperate with ***ASSIGNEE*** in the prosecution of said application and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ***ASSIGNEE*** lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ***ASSIGNEE***, or ***ASSIGNEE'S*** successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, ***ASSIGNORS*** have hereunto signed their names to this assignment on the dates indicated below.

DATE _____ _____
Paul A. Renhowe

DATE _____ _____
Sabina Pecchi

DATE _____ _____
Timothy Machajewski

DATE _____ _____
Cynthia M. Shafer

DATE Nov. 1, 2004 Clarke Taylor
Clarke Taylor

Witness Signature

DATE _____ _____
William R. McCrea, Jr.

DATE _____ _____
Christopher McBride

18 MAR 2005
PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0759

25



PATENT

Atty. Docket No. 16038.005

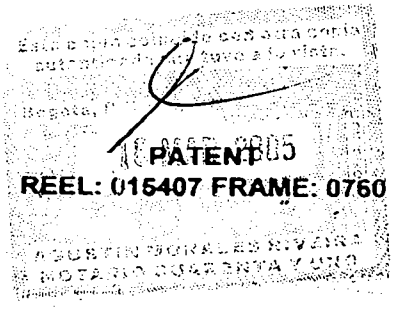
DATE _____

_____

Elisa Jazan

_____

Witness Signature



PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0760

25

26

PATENT

Atty. Docket No. 16038.005

ASSIGNMENT

WHEREAS, We, Paul A. Renhowe, Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M. Shafer, Clarke Taylor, William R. McCrea, Jr., Christopher McBride, and Elisa Jazan, hereinafter referred to as ***ASSIGNORS***, have invented certain new and useful improvements as described and set forth in the below-identified application for United States Letters Patent:

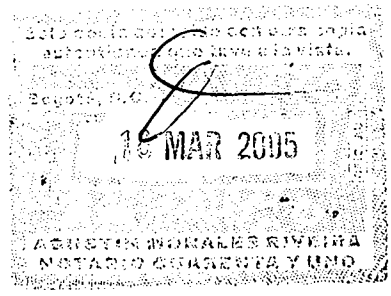
Title of Invention: QUINOLINONE DERIVATIVES

Date(s) of Execution: November 8, 2004 Filing Date: April 5, 2002

Serial No: 10/116,117

WHEREAS, CHIRON CORPORATION, 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916, a corporation of the State of Delaware, hereinafter referred to as ***ASSIGNEE***, is desirous of acquiring the entire right, title and interest in the above invention and application and in any Letters Patent which may be granted on the same;

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that, for and in consideration of the sum of One Dollar ($1.00) lawful money paid to ***ASSIGNORS*** by ***ASSIGNEE***, receipt of which is hereby acknowledged, ***ASSIGNORS*** have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer unto said ***ASSIGNEE***, and ***ASSIGNEE'S*** successors and assigns, all right, title and interest in and to the said invention, said application for United States Letters Patent, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same in the United States and all countries throughout the world including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions (including conversions claiming priority under 35 U.S.C. §119(e)), reissues, prolongations or extensions thereof, the said interest to be held and enjoyed by said ***ASSIGNEE*** as fully and exclusively as it would have been held and enjoyed by said ***ASSIGNORS*** had this assignment and transfer not been made, to the full end and term of any Letters Patent.



26

ASSIGNORS also agree that the U.S. application number may be entered above by ***ASSIGNEE*** or its agents upon designation of the application number by the U.S. Patent and Trademark Office.

ASSIGNORS further agree that they will, without charge to said ***ASSIGNEE***, but at ***ASSIGNEE'S*** expense, cooperate with ***ASSIGNEE*** in the prosecution of said application and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ***ASSIGNEE*** lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ***ASSIGNEE***, or ***ASSIGNEE'S*** successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, ***ASSIGNORS*** have hereunto signed their names to this assignment on the dates indicated below.

DATE _____ _____
Paul A. Renhowe

DATE _____ _____
Sabina Pecchi

DATE _____ _____
Timothy Machajewski

DATE _____ _____
Cynthia M. Shafer

DATE _____ _____
Clarke Taylor

_____
Witness Signature

DATE _____ _____
William R. McCrea, Jr.

DATE _____ _____
Christopher McBride

DATE 11/4/04 Elisa Zaragoza

PATENT
REEL: 015407 FRAME: 0762

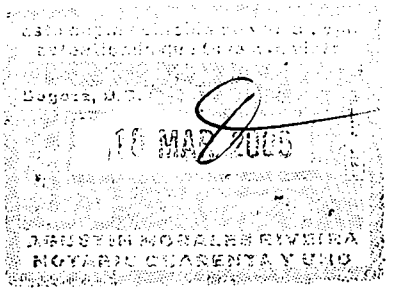
28



Elisa Jazan

Witness Signature

Serge Amour



P 884

29

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05/106 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003 y autorizado por el Ministerio de relaciones Exteriores de Colombia.

(Se traduce un documento de Cesión Certificada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, a favor de CHIRON CORPORATION, escrita en inglés.)

A 1270992 **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

A TODOS A QUIENES ESTOS PRESENTES LLEGAREN:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Enero 13, 2005

POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 23 de Noviembre, 2004

Por autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS
(FIRMADO) LANAI JAMISON
Funcionario que Certifica

(SELLO DE OBLEA DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

23-04 04:49PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P002/013 F916

Formulario PTO-1595, (Rev. 03/01), OMB No. 0651-0027 (vence 5/31/2002)

CARÁTULA DEL FORMULARIO DE REGISTRO - SOLO PATENTES

Departamento de Comercio de los Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

Expediente No. 00398.US1

Esta copia coincide con el que tuve a la vista. Bogotá, D.C. 19 ENE 2005 NOTARÍA CINCUENTA Y SEIS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05/106
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 718 DE MAYO 2003
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

29

30

Al Honorable Comisario para Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales adjuntos o sus copias.

1. Nombre de la(s) parte(s) que traspasa(n):

Paul A. Renhowe
Sabina Pecchi
Timothy Machajewski
Cynthia M.Shafer
Clarke Taylor
William R. McCrea, Jr.
Christopher McBride
Eliza Jazan

Se adjuntan nombres o partes que traspasan adicionales? Si No

(en blanco)	x

2. Nombre y Dirección de la parte que recibe:

Nombre: Chiron Corporation

Dirección Interna: 4560 Horton Street

Dirección: Mail Stop R-3

Ciudad: Emeryville Estado CAI Zip: 94608-2916

Se adjuntan nombres o partes que traspasan adicionales ? Si No

(en blanco)	x

3. Clase de Traspaso

X	Cesión	(en blanco)	Fusión
(en blanco)	Contrato de Valores	(en blanco)	Cambio de Nombre
(en blanco)	Licencia	(en blanco)	Otro

Fechas de Suscripción: Noviembre 1, 2004; Noviembre 8, 2004 y noviembre 9, 2004.

Esta copia concuerda con el original.
Washington, D.C.
18 MAY 2005

05/10/06

30

4. Solicitud No(s). ó No(s) de Patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de suscripción de la solicitud es : (en blanco)

A. No(s). de Solicitud(es) de Patente(s) 10/116,117

B. No(s). de Solicitud(es) de Patente(s) (en blanco)

Hay números adicionales adjuntos? (en blanco) Si [x] No

5. Nombre y Dirección de la parte a quien se le debe dirigir la correspondencia concerniente al documento:

Nombre: Chiron Corporation

Dirección Interna: 4560 Horton Street

Dirección: *Mail Stop R-3*

Ciudad: Emeryville Estado CAl Zip: 94608-2916

Número de Cliente 26813

6. Número total de solicitudes de patentes involucradas: 1

7. Total Derechos (37 CFR §3.41) $40.00

[(en Blanco)] Adjuntos

[X] Autorización para cargo a cuenta de depósito

8. Favor debitar cualquier cargo adicional o acreditar cualquier sobrepago a la Cuenta de Depósito Número 03-1664

(Adjunte Duplicado de esta hoja si el pago es mediante cuenta de depósito)

NO USE ESTE ESPACIO (en blanco)

10 MAR 2005

9. Declaración y Firma

En mi leal saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

05/10

TRADUCTOR PÚBLICO OFICIAL

Charles A. Launer, No. Reg.33,035 (Firmado) 11/23/04

Nombre del Firmante Firma Fecha

Número Total de páginas, incluyendo la carátula, los anexos y documentos:

12

Enviar por correo los documentos a registrar con la información de la carátula requerida a: Mail Stop Servicios de Registro de Cesiones, Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, Casilla P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

(Al margen derecho CH $40.00 031664 10116117

700133855

PATENTE

RIEL: 015407 MARCO: 0752

23-04 04:49PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P003/013 F916

PATENTE
Expediente No. 16038.005

CESION

POR CUANTO, Nosotros, Paul A. Renhowe, Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M.Shafer, Clarke Taylor, William R. McCrea, Jr., Christopher McBride y Elisa Jazan, en adelante referidos como los *CEDENTES*, hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, como se describe y se expresa en la solicitud de Título de Patente en los Estados unidos abajo identificada:

Título de la Invención: DERIVADOS DE QUINOLINONA

Fechas de Suscripción: Noviembre 2, 2004; Noviembre 9, 2004

Fecha de Presentación: *Abril 5, 2002*

No. de Serie: 10/116,117

AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

POR CUANTO, CHIRON CORPORATION, 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916, sociedad del Estado de Delaware, en adelante aquí referida como el CESIONARIO, desea adquirir la totalidad de los derechos y participación sobre la antedicha invención y sobre la solicitud y cualquier Título de Patente que pueda otorgarse sobre la misma;

AHORA POR CUANTO, A QUIEN PUEDA INTERESAR, Sépase que por una contraprestación de la suma de Un Dólar ($1.00) moneda legal pagada a los *CEDENTES* por el *CESIONARIO,* recibo de la cual se reconoce en la presente, los *CEDENTES* han vendido, cedido y traspasado a dicho *CESIONARIO*, y a sus sucesores y causahabientes, la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre dicha invención, sobre dicha solicitud para Título de Patente en losa Estados Unidos, y sobre todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos que puedan expedirse en adelante sobre la misma en los Estados Unidos y en todos los países del mundo, incluyendo cualesquiera divisiones, renovaciones, continuaciones parciales o totales, sustituciones, conversiones (incluyendo conversiones revindicando derechos de prioridad bajo el Título 35 del U.S.C. § 119 (e), reexpediciones, extensiones o prolongaciones de los mismos, y que dicha participación sea tenida y gozada por dicho *CESIONARIO* tan completa y exclusivamente como si se hubieran tenido y gozado por dichos *CEDENTES*, si esta cesión y traspaso no se hubiere realizado, durante la totalidad del término de cualesquiera Títulos de Patente.

Este documento es fiel copia de su original
Bogotá, D.C.
13 MAR 2025
PATENTE
RIEL 015407 MARCO 0753
NOTARIA CUARENTA Y UNO

TRADUCTOR

PATENTE
Expediente No. 16038.005

Los *CEDENTES* también convienen que el número de solicitud de EE.UU. pueda ser escrito arriba por el *CESIONARIO* o por sus agentes, en el momento que éste sea designado por parte de la Oficina de Patentes Y Marcas.

Los *CEDENTES* además convienen en que ellos, sin costo alguno para el *CESIONARIO* , pero pagados por los *CEDENTES,* cooperarán con el *CESIONARIO* para la obtención de dicha solicitud, y/o solicitudes, y suscribirán, verificarán, reconocerán y entregarán todos los documentos adicionales, incluyendo las solicitudes de Títulos de Patente y para sus reexpediciones, yo todos los instrumentos de cesión y transferencia de ellos, y llevarán a cabo todos los demás actos que el CESIONARIO pueda legalmente solicitar, con el fin de obtener o mantener los Títulos de Patente para dicha Invención y sus mejoras en cualquiera y todos los países, y otorgar la propiedad sobre ellos a dicho *CESIONARIO* o los sucesores u causahabientes de tales *CESIONARIOS.*

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los *CEDENTES* han suscrito sus nombres en la presente cesión en las fechas abajo indicadas.

FECHA 11-9-04	(Firmado) Paul A. Renhowe
FECHA 11-02-04	(Firmado) Sabina Pecchi
FECHA 11/2/04	(Firmado) Timothy Machajewski
FECHA 11-2-04	(Firmado) Cynthia M.Shafer
FECHA (en blanco)	(en blanco) Clarke Taylor

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
30 MAR 2005
AGUSTIN MORALES NOVOA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

JUAN
TRADUCTOR

34

35

(en blanco) Firma del Testigo

FECHA 11-9-2004 (Firmado) William R., McCrea, Jr.

FECHA 11-2-2004 *(Firmado) Christopher McBride*

2 PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0754

Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P005/013 F916

PATENTE
Expediente No. 16038.005

FECHA (en blanco) (en blanco) Elisa Jazan

(en blanco) Firma del Testigo

3 PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0755

23-04 04:51PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P006/013 F916

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE *Alameda* } S.S.

En Noviembre 2, 2004 , ante mí, Melodi K. Dice, Notario Público (Nombre y Cargo del Funcionario (p.ej. "Jane Doe, Notario Público"), comparecieron personalmente Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M.Shafer y Christopher McBride (Nombres de los firmante(s)),

(en blanco)	a quienes conozco personalmente, o
X	quienes presentaron pruebas basadas en evidencia suficiente de ser la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en el instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mí que él(ellos) suscribió(eron) el mismo

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
18 MAR 2005

en su(s) calidad(es) de autorizado(s) y que por su(s) firma(s) sobre el instrumento

35

la(s) persona(s) o la entidad a nombre de quien la(s) persona(s) actúa(n) suscribió(eron) el instrumento.

DA FE mi firma y sello oficial.

Firma: (Firmado) MELODI K. DICE

Firma del Notario Público,

(Sello a Tinta: MELODI K. DICE, Comisión # 1345312, NOTARIO PÚBLICO - CALIFORNIA, CONDADO DE ALAMEDA, mi comisión vence Mayo 30, 2006).

OPCIONAL

Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: (en blanco)

Fecha del Documento: (en blanco) Número de Páginas (en blanco)

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: (en blanco)

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante: (en blanco)

en blanco	INDIVIDUO				
en blanco	FUNCIONARIO EMPRESARIAL-CARGO(S): (en blanco)				
en blanco	SOCIO	en blanco	LIMITADO	en blanco	GENERAL
en blanco	APODERADO				
en blanco	SÍNDICO				
en blanco	CUSTODIO				

10 MAR 2005

HUELLA DIGITAL DEL PULGAR DERECHO DEL FIRMANTE

(en blanco)

TRADUCCIÓN OFICIAL

JUAN PABLO

TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL

37

en blanco OTRO:_____

EL FIRMANTE REPRESENTA: (en blanco)

1998 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave, P.O. Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402 Prod. No. 5907 Pedido: Llamar a Linea Gratuita 1-800-876-6827.

PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0756

23-04 04:51PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P007/013 F916

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE ALAMEDA } S.S.

En Noviembre 9, 2004 , ante mi, Nancy Swanson, Notario Público (Nombre y Cargo del Funcionario (p.ej. "Jane Doe, Notario Público"), comparecieron personalmente Paul A. Renhowe, y William R. McCrea, Jr., (Nombres de los firmante(s)),

(en blanco)
X

a quienes conozco personalmente o quienes presentaron pruebas basadas en evidencia *suficiente de ser la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en el* instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mi que él(ellos) suscribió(eron) el mismo en su(s) calidad(es) de autorizado(s) y que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de quien la(s) persona(s) actúa(n) suscribió(eron) el instrumento.

DA FE *mi firma y sello oficial*

Firma: (Firmado) Nancy Swanson

Esta copia es conforme con el original que tengo a la vista.
Notario, D.C.
18 MAR 2005

37

38 LM

Firma del Notario Público,

(Sello a Tinta: Nancy Swanson, Comisión # 1326915, NOTARIO PÚBLICO - CALIFORNIA, CONDADO DE ALAMEDA, mi comisión vence Noviembre 23, 2005)

OPCIONAL

Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: (en blanco)

Fecha del Documento: (en blanco) Número de Páginas (en blanco)

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: (en blanco)

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante: (en blanco)

en blanco	INDIVIDUO				
en blanco	FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S):				
en blanco	SOCIO	en blanco	LIMITADO	en blanco	GENERAL
en blanco	APODERADO				
en blanco	SÍNDICO				
en blanco	CUSTODIO				
en blanco	OTRO:				

EL FIRMANTE REPRESENTA: (en blanco)

HUELLA DIGITAL DEL PULGAR DERECHO DEL FIRMANTE
(en blanco)

1998 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave, P.O. Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402 Prod. No. 5907 Pedido: Llamar a Línea Gratuita 1-800-

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
10 MAY 2005
TRADUCTOR PÚBLICO
JUAN
NOTARIO PÚBLICO
TRADUCTOR FIDEDIGNO OFICIAL
ASUNTO 2005
MINISTERIO DE JUSTICIA

38

39

876-6827.

PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0757

No. de Serie: 10/116,11723-04 04:51PM de Departamento de Propiedad Intelectual
510-655-3542 T953 P008/013 F916

PATENTE
Expediente No. 16038.005

CESION

POR CUANTO, Nosotros, Paul A. Renhowe, Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M.Shafer, Clarke Taylor, William R. McCrea, Jr., Christopher McBride y Elisa Jazan, en adelante referidos como los *CEDENTES*, hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, como se describe y se expresa en la solicitud de Título de Patente en los Estados unidos abajo identificada:

Título de la Invención: DERIVADOS DE QUINOLINONA
Fechas de Suscripción: Noviembre 1, 2004
Fecha de Presentación: Abril 5, 2002

POR CUANTO, CHIRON CORPORATION, 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916, sociedad del Estado de Delaware, en adelante aquí referida como el CESIONARIO, desea adquirir la totalidad de los derechos y participación sobre la antedicha invención y sobre la solicitud y cualquier Título de Patente que pueda otorgarse sobre la misma;

AHORA POR CUANTO, A QUIEN PUEDA INTERESAR, Sépase que por una contraprestación de la suma de Un Dólar ($1.00) moneda legal pagada a los *CEDENTES* por el *CESIONARIO*, recibo de la cual se reconoce en la presente, los *CEDENTES* han vendido, cedido y traspasado a dicho *CESIONARIO*, y a sus

Esta copia coincide con el original
Recibido D.C.
10 MAR 2005
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO PUBLICO

TRADUCCION
JUAN
TRADUCTOR

39

40 40

sucesores y causahabientes, la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre dicha invención, sobre dicha solicitud para Título de Patente en losa Estados Unidos, y sobre todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos que puedan expedirse en adelante sobre la misma en los Estados Unidos y en todos los países del mundo, incluyendo cualesquiera divisiones, renovaciones, continuaciones parciales o totales, sustituciones, conversiones (incluyendo conversiones revindicando derechos de prioridad bajo el Título 35 del U.S.C. § 119 (e), reexpediciones, extensiones o prolongaciones de los mismos, y que dicha participación sea tenida y gozada por dicho *CESIONARIO* tan completa y exclusivamente como si se hubieran tenido y gozado por dichos *CEDENTES*, si esta cesión y traspaso no se hubiere realizado, durante la totalidad del término de cualesquiera Títulos de Patente.

23-04 04:51PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P009/013 F916

Los *CEDENTES* también convienen que el número de solicitud de EE.UU. pueda ser escrito arriba por el *CESIONARIO* o por sus agentes, en el momento que éste sea designado por parte de la Oficina de Patentes Y Marcas.

Los *CEDENTES* además convienen en que ellos, sin costo alguno para el *CESIONARIO* , pero pagados por los *CEDENTES*, cooperarán con el *CESIONARIO* para la obtención de dicha solicitud, y/o solicitudes, y suscribirán, verificarán, reconocerán y entregarán todos los documentos adicionales, incluyendo las

15 MAR 2005
TRADUCCION CERTIFICADA No. 31
JUAN PABLO [illegible]
TRADUCTOR INDEPENDIENTE OFICIAL

40

41

solicitudes de Títulos de Patente y para sus reexpediciones, yo todos los instrumentos de cesión y transferencia de ellos, y llevarán a cabo todos los demás actos que el CESIONARIO pueda legalmente solicitar, con el fin de obtener o mantener los Títulos de Patente para dicha Invención y sus mejoras en cualquiera y todos los países, y otorgar la propiedad sobre ellos a dicho *CESIONARIO* o los sucesores u causahabientes de tales *CESIONARIOS*.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los *CEDENTES* han suscrito sus nombres en la presente cesión en las fechas abajo indicadas.

FECHA (en blanco) (en blanco) Paul A. Renhowe

FECHA (en blanco) (en blanco) Sabina Pecchi

FECHA *(en blanco)* *(en blanco) Timothy Machajewski*

FECHA (en blanco) (en blanco) Cynthia M.Shafer

FECHA Nov 1, 2004 (Firmado) Clarke Taylor

(Firmado) Ilegible

Firma del Testigo

FECHA (en blanco) (en blanco) William R., McCrea, Jr.

FECHA (en blanco) (en blanco) Christopher McBride

PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0759

Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P010/013 F916

PATENTE
Expediente No. 16038.005

FECHA (en blanco) (en blanco) Elisa Jazan

(en blanco) Firma del Testigo

PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0760

23-04 04:52PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P011/013 F916

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
18 MAR 2005
ARMETIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

TRADUCTOR

41

42

PATENTE
Expediente No. 16038.005

CESION

POR CUANTO, Nosotros, Paul A. Renhowe, Sabina Pecchi, Timothy Machajewski, Cynthia M.Shafer, Clarke Taylor, William R. McCrea, Jr., Christopher McBride y Elisa Jazan, en adelante referidos como los *CEDENTES*, hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, como se describe y se expresa en la solicitud de Título de Patente en los Estados unidos abajo identificada:

Título de la Invención: DERIVADOS DE QUINOLINONA
Fechas de Suscripción: Noviembre 8, 2004; Noviembre 9, 2004
Fecha de Presentación: Abril 5, 2002
No. de Serie: 10/116,117

POR CUANTO, CHIRON CORPORATION, 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916, sociedad del Estado de Delaware, en adelante aquí referida como el CESIONARIO, desea adquirir la totalidad de los derechos y participación sobre la antedicha invención y sobre la solicitud y cualquier Título de Patente que pueda otorgarse sobre la misma;

AHORA POR CUANTO, A QUIEN PUEDA INTERESAR, Sépase que por una contraprestación de la suma de Un Dólar ($1.00) moneda legal pagada a los *CEDENTES* por el *CESIONARIO,* recibo de la cual se reconoce en la presente, los *CEDENTES* han vendido, cedido y traspasado a dicho *CESIONARIO*, y a sus sucesores y causahabientes, la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre dicha invención, sobre dicha solicitud para Título de Patente en los Estados Unidos, y sobre todos los Títulos de Patente de los Estados Unidos que

7 MAR 2005

42

puedan expedirse en adelante sobre la misma en los Estados Unidos y en todos los países del mundo, incluyendo cualesquiera divisiones, renovaciones, continuaciones parciales o totales, sustituciones, conversiones (incluyendo conversiones revindicando derechos de prioridad bajo el Título 35 del U.S.C. § 119 (e), reexpediciones, extensiones o prolongaciones de los mismos, y que dicha participación sea tenida y gozada por dicho *CESIONARIO* tan completa y exclusivamente como si se hubieran tenido y gozado por dichos *CEDENTES*, si esta cesión y traspaso no se hubiere realizado, durante la totalidad del término de cualesquiera Títulos de Patente.

1 PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0761

23-04 04:52PM de Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P012/013 F916

Los *CEDENTES* también convienen que el número de solicitud de EE.UU. pueda ser escrito arriba por el *CESIONARIO* o por sus agentes, en el momento que éste sea designado por parte de la Oficina de Patentes Y Marcas.

Los *CEDENTES* además convienen en que ellos, sin costo alguno para el *CESIONARIO* , pero pagados por los *CEDENTES*, cooperarán con el *CESIONARIO* para la obtención de dicha solicitud, y/o solicitudes, y suscribirán, verificarán, reconocerán y entregarán todos los documentos adicionales, incluyendo las solicitudes de Títulos de Patente y para sus reexpediciones, yo todos los instrumentos de cesión y transferencia de ellos, y llevarán a cabo todos los demás actos que el CESIONARIO pueda legalmente solicitar, con el fin de obtener o

AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO PUBLICO

mantener los Títulos de Patente para dicha Invención y sus mejoras en cualquiera y todos los países, y otorgar la propiedad sobre ellos a dicho *CESIONARIO* o los sucesores u causahabientes de tales *CESIONARIOS*.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los *CEDENTES* han suscrito sus nombres en la presente cesión en las fechas abajo indicadas.

FECHA (en blanco) (en blanco) Paul A. Renhowe

FECHA (en blanco) (en blanco) Sabina Pecchi

FECHA (en blanco) (en blanco) Timothy Machajewski

FECHA (en blanco) (en blanco) Cynthia M.Shafer

FECHA (en blanco) (en blanco) Clarke Taylor

(en blanco) Firma del Testigo

FECHA (en blanco) (en blanco) William R., McCrea, Jr.

FECHA (en blanco) (en blanco) Christopher McBride

FECHA 11/8/04 (Firmado) Elisa Jazan

2 PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0762

Departamento de Propiedad Intelectual 510-655-3542 T953 P013/013 F916

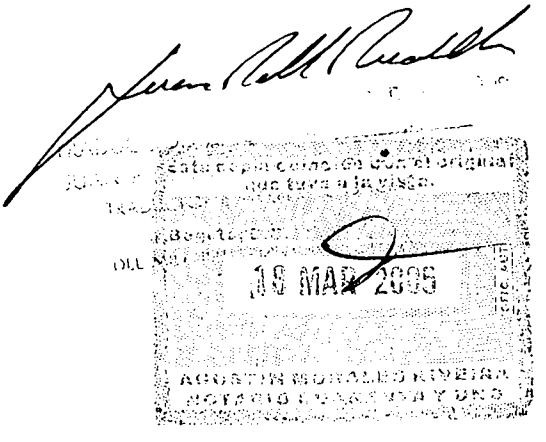
(Firmado) Serge Amour

Firma del Testigo

REGISTRADO PATENTE
RIEL:015407 MARCO: 0763

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

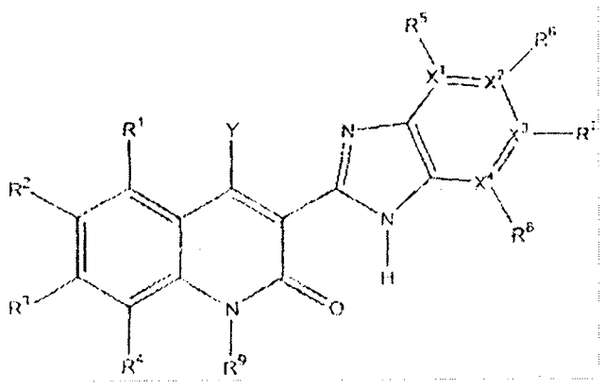
Bogotá, Marzo 18. 2005.



45

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: **CPT 11** y un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero



II

en donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de H, -OH, grupos $-OR^{10}$, SH, SR^{11}, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos $-C(=O)-R^{14}$, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no

sustituidos;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados de grupos conteniendo C y N y al menos unodeX^1,X^2, X^3 ó X^4 es N.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, grupos -OR^{15}, grupos -NR^{16} R^{17}, grupos -$C(=O)R^{18}$, -SH, grupos -SR^{19}, grupos -$S(=O)R^{20}$, grupos -$S(=O)2R^{21}$, grupos amidinilo sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquilo sustituidos o no sustituidos; R^5 está ausente o es H si X^1 es N, R^6 está ausente o es H si X^2 es N, R^7 está ausente o es H si X^3 es N, y R^8 está ausente o es H si X^4 es N.

R^9 es seleccionado de grupos conteniendo de -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquiloamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos

dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, y grupos -C(=O)-arilo;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)$_2$, grupos -C(=O)N(arilo)$_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), $-NH_2$, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)$_2$, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -N(arilo)$_2$, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)$_2$, grupos C(=O)N(alquilo)(heterociclilo), y grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclilo);

R^{11} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y pueden ser seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos

alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)0-arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)-heterociclilo, -C(=O)-O-heterociclilo, grupos C(=O)NH(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N(heterociclilo)_2$, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterociclilo), grupos-C(=O)N(arilo)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de grupos conteniendo de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos $-N(alquilo)_2$, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos $-N(arilo)_2$, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)(alquilo), grupos -N(heterociclilo)(arilo), y grupos $-N(heterociclilo)_2$;

R^{12} y R^{13} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenido de N- sustituidos o no sustituidos;

R^{15} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y

no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)NH_2, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(ariio), grupos -C(=O)$N(alquilo)_2$, grupos -C(=O)$N(arilo)_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclilo)(alquilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, (heterociclilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{16} es seleccionado de H, grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos.

R^{17} seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, -NH_2, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)NH_2, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)$N(alquilo)_2$, grupos -C(=O)$N(arilo)_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no

50

sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)-heterociclilo, -C(=O)-O-heterociclilo, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)-N(heterociclilo)$_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(heterociclilo), grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{17} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenidos de N- sustituidos o no sustituidos; y

R^{18}, R^{20}, y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos -NH(alquilo), grupos NH(arilo), grupos -N(arilo)$_2$, grupos -N(alquilo)$_2$, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquilo)OH, grupos -N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos -N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y en donde

cada grupo alquilo es independientemente 1-10 átomos de carbono; cada grupo alquenilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo alquinilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo arilo es independientemente un grupo fenilo; cada grupo heterociclilo es independientemente seleccionado a partir de un grupo pirrolidinilo, bipirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo,

50

51

bipiperidinilo, diazapanilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, o imidazolilo.

P. 584

52

Clarke, Modet & Co.
Colombia

E-MAIL: clarkemo@colomsat.net.co
SANTAFÉ DE BOGOTA, A.A. 92397
COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

en su carácter de represente legal de

con domicilio en:

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente
en Colombia:

a:

con domicilio en

(En adelante llamada LA CESIONARIA) quien acepta la cesión que aquí se le hace y autoriza a DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tp 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá,Colombia, para que cuando en su orden, en nombre del (de los) otorgante (s) tramiten hasta su terminación la inscripción de la presente cesión.

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en Emeryville, California USA

A los 09 Días de March De 2005

Carla C Heise

El Cedente /The Assignor
Carla Heise

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia o por Apostilla).

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

Carla Heise

legal representative of

domiciled at

Benicia, California USA

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following
in Colombia

to

Chiron Corporation

with domicile in

4560 Horton Street, Emeryville, California 94608-2916 USA

(Hereinafter THE ASSIGNEE) who accepts the assignment hereby done and authorizes to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tp. 20824 and CLAUDIA CARO RAMIREZ tp. 36448, residing in Santafé de Bogotá, Colombia, in the order of their appointment in behalf of grantors to process until its competion the registration of this assignment.

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at Emeryville, California USA

on this 10 day of March of 2005

Chiron Corporation

By: Young J. Suh

El Cesionario/The Assignee
Assistant Secretary

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consul of by Apostille).

55

53

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by NANCY L. SWANSON*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of NANCY L. SWANSON, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of March 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 231288*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*



CATHY MITCHELL
Acting Secretary of State

BY

56

S4

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Alameda } ss.

On March 9, 2005 (Date) before me, Nancy L. Swanson (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared Carla Heise (Name(s) of Signer(s)),

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(~~s~~) whose name(~~s~~) is/~~are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she/~~they~~ executed the same in ~~his~~/her/~~their~~ authorized capacity(~~ies~~), and that by ~~his~~/her/~~their~~ signature(~~s~~) on the instrument the person(~~s~~), or the entity upon behalf of which the person(~~s~~) acted, executed the instrument.

NANCY L. SWANSON
Commission # 1356018
Notary Public - California
Alameda County
My Comm. Expires Nov 03, 2005

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder Call Toll-Free 1-800-876-6827

57

55

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by ELISSA M. NASH*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of ELISSA M. NASH, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of March 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 231289*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*



C B Mitchell

CATHY MITCHELL
Acting Secretary of State

BY Borrenell

S6

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Alameda } ss.

On March 10, 2005 (Date) before me, Elissa M. Nash (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared Young J. Suh (Name(s) of Signer(s)),

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

ELISSA M. NASH
Commission # 1553873
Notary Public - California
Alameda County
My Comm. Expires Feb 19, 2009

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

57

130

(12) APLICACIÓN INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Departamento Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
23 Octubre 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Número Internacional de Publicación
WO 03/087095 A1

(51) Clasificación Internacional de la Patente[7]: C07D 417/14
413/14, 43/14, A61K 31/47

(21) Número de Aplicación Internacional: PCT/US03/10463

(22) Fecha Internacional de Archivo: 4 Abril 2003 (04.04.2003)

(25) Lenguaje del Archivo: Ingles

(26) Lenguaje de Publicación: Ingles

(30) Datos Prioritarios:
10/116,117 5 Abril 2002 (05.04.2002) US
Solicitante (para todos los Estados designados excepto (EUA.): **CHIRON CORPORATION** (EUA/EUA.); 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916 (EUA.)

(72) Inventores; y
(75) Inventores/Solicitantes (exclusivamente para EUA.) **RENHOWE, Paul A.** (EUA/EUA.), 262 Stetson Drive, Danville CA 94506 (EUA). **PECCHI, Sabina** [IT/EUA]; 5834 Merriwood Drive, Oakland, CA 64506 (EUA). **MACHAJEWSKI, Timothy D.** [EUA/EUA] ; 2514 Norwalk Court, Martinez, CA 94553 (EUA). **SHAFER, Cynthia M.** [EUA/EUA]; 4868 El Grande Place, El Sobrante, CA 94803 (EUA). **TAYLOR, Clarke** [EUA/EUA]; 612 Adams Street, Albano, CA 94706 (EUA). **McCREA, William R.** [EUA/EUA]; 1040 Amito Drive, Berkley, CA 94705 (EUA). **McBRIDE, Christopher** [EUA/EUA]; 4504 Lawton Avenue, Oakland, CA 94609, (EUA). **JAZAN, Elisa** (EUA/EUA); McLaughlin Avenue, Richmond, CA 94805 (EUA.). **HEISE, Carla** [US/US]; 436 Hawthorne Lane, Benicia, CA 94510 (EUA.).

(74) Agente: **FRIEDRICHSEN, Bernard;** Foley & Lander, 150 East Gilman Street, P.O. Box 1497, Madison WI 53701-1497 (EUA.)

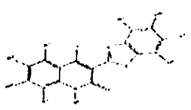
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, HM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZN, ZW), Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, BT, RO, SE, SI, SK, TR,), Paternte OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

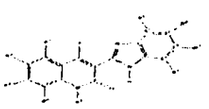
Publicado:
- con el reporte de investigación internacional

Para códigos de dos letras y abreviaturas, referirse a la Guía de Notas de Códigos y Abreviaturas" presentadas al inicio de las publicaciones de PCT Gazzette.

(54) Título: DERIVADOS DE LA QUINOLINONA



(I)



(II)

(57) Resumen: Los Compuestos Orgánicos conteniendo las Fórmulas (I) y (II) se incluyen donde las variables contienen los valores descritos acá. Los medicamentos incluyen una droga anti-cáncer seleccionada del 5-FU o CPT 11 y un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (II), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero para tratamiento junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. Los medicamentos pueden ser usados en el tratamiento del cáncer. Se incluye también el uso de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero para tratar el cáncer en conjunto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.

WO 03/087095 A1

60

DERIVADOS DE LA QUINOLINONA

ALCANCE DE LA INVENCIÓN

Este invento se relaciona, de manera general, con el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la angiogenesis incluyendo el cáncer. Más específicamente, el invento que se describe acá se relaciona con el tratamiento de enfermedades caracterizadas por actividad del factor de crecimiento vascular endotelial con receptor de Quinaza Tirosina. El presente invento se refiere a inhibidores de pequeñas moléculas de endoteliales vasculares con receptor de Quinaza Tirosina, formulaciones farmacéuticas conteniendo dichos inhibidores, métodos del tratamiento de pacientes con dichas formulaciones farmacéuticas y métodos de preparación de las mencionadas formulaciones farmacéuticas e inhibidores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los capilares están localizados en casi todos los tejidos del cuerpo humano y suministran a los tejidos oxígeno y nutrientes como también remueven los productos desechables. Bajo condiciones típicas, las células endoteliales que cubren los capilares no se dividen y los capilares entonces no aumentan normalmente en número o en tamaño en un humano adulto. Sin embargo, bajo ciertas condiciones normales, como cuando un tejido se deteriora o durante ciertas partes del ciclo menstrual, los capilares se comienzan a proliferar rápidamente. Este proceso de formación de nuevos capilares, a partir de vasos sanguíneos preexistentes, se conoce como angiogenesis o neovascularización. Ver Folkman, J. Scientific America 275, 150-154 (1196). La angiogenesis durante la cicatrización de heridas es un ejemplo de neovascularización patopsicológica durante la edad adulta. Durante la cicatrización de heridas, los capilares adicionales suministran oxígeno y nutrientes, promueven tejido

granular, y ayudan al desecho de residuos. Luego de la terminación del proceso de cicatrización, los capilares normalmente vuelven a su estado natural. Lymboussaki, A. "Vascular Endotelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors" Tesis Académica, Universidad de Helsinki, Laboratorio Molecular/Cáncer Biológico y Departamento de Patología, Instituto Haartman, (1999).

De igual manera, la angiogenesis juega una parte muy importante en el crecimiento de las células cancerígenas. Una vez que un nido de células cancerígenas alcanza cierto tamaño, aproximadamente de 1 a 2 milímetros, las células cancerígenas deben aumentar el suministro de sangre para ocasionar el crecimiento del tumor, ya que la difusión no es suficiente para abastecer las células cancerígenas con suficiente oxígeno y nutrientes. De esta manera, la inhibición de la angiogenesis anticipa un alto en el crecimiento de las células cancerígenas.

El receptor de Quinaza Tirosina (RTK) es una transmembrana de polipéptidos que regula el desarrollo del crecimiento y diferenciación de la célula, remodelación y regeneración del tejido adulto. Mustonen, T. et al., J. Cell Biology 129, 895-895 (1995); van der Geer, P. et al. Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337 (1994). Polipéptidos ligantes conocidos como factores de crecimiento o citoquinas, se sabe que activan los señalizadores RTK. RTKs que envuelven el enlace del ligante y causan un cambio en la conformación del dominio externo del receptor dando como resultado su dimerización. Lymboussaki, A. "Vascular Endotelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors" Tesis Académica, Universidad de Helsinki, Laboratorio Molecular/Cáncer Biológico y Departamento de Patología, Instituto Haartman, (1999); Ullrich, A. et.al., Cell 61, 203-212 (1990). El enlace de los ligantes a los RTK resulta en un receptor trans-fosforílico a específicos residuos de Tirosina y subsiguiente activación de dominios catalíticos para la fosforización de los substratos citoplásmicos.

Id.

Dos subfamilias de RTK´s son específicas para el endotelio vascular. Esto incluye el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) subfamilia y la subfamilia del receptor Tie. Clase III RTK´s incluye VEGFR-1, VEGR-2, y VEGFR-3. Shibuya, M. et al., Oncogene 5, 519-525 (1990); Terman, B. et al., Oncogene 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al., Cencer Res. 52, 746-748 (1992).

Miembros de la familia VEGF subfamilia has sido descritos con la capacidad de inducir permeabilidad vascular y proliferación de células endoteliales e identificado como un gran provocador de angiogenesis y vasculogenesis. Ferrara, N. el al., Endocrinol. Rev. 18, 4-25 (1997). VEGF forma específico enlace con RTKs incluido VEGFR-1 y VEGFR-2. DesVries, C. el al., Science 255, 989-991 (1992); Quinn, T. et al., Proc.Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993). VEGF estimula la migración y proliferación de celulas endotelias e induce angiogenesis *in vitro* e *in vivo.* Connolly, D. et al., J. Biol. Chem. 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. et al., J. Clin. Invest. 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. et al., Endocrino. Rew. 18, 4-25 (1197) ; Leung, D. et. Al., Science 246, 1306-1309 (1989),; Plouet, J. et al., EMBO J 8, 3801-3806 (1989).

Ya que la angiogenesis es conocida por ser importante para el crecimiento del cáncer y ser controlada por VEGR y VEGR-RTK, esfuerzos sustanciales se han hecho para desarrollar terapias que son antagonistas de VEGR-RTK para así inhibir o retardar la angiogenesis y, con optimismo, interferir o detener la del tumor.

Una gran variedad de compuestos y composiciones químicas han demostrado actividades en contra de uno o más VEGF-RTKs. Los ejemplos incluyen derivados de la quinolina como los descritos en WO 98/13350, derivados aminonicotinamidas (ver e.j. WO 01/55114), compuestos "antisense" (ver e.j. WO 01/52904), peptidomiméticos (ver, e.j. WO 01/52875), derivados de la xinazolina (ver, e.j. patente EUA no. 6, 258,951), anticuerpos

se ha publicado que estos compuestos han sido útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades asociadas con las familias de hormonas nucleares receptoras.

Varios derivados de la quinolina, con el anillo bencénico de la quinolona que se substituye con un grupo azufre, se publican en WO 92/18483. Se ha publicado que estos compuestos han sido utilizados en formulaciones farmacéuticas y como medicamentos.

Los derivados de la quinolina y la cumarina se han publicado como útiles en una variedad de aplicaciones que no están relacionadas con formulaciones médicas y farmacéuticas. Las referencias que describen la preparación de derivados de la quinolona para uso en composiciones fotopolimerizables o por sus propiedades luminiscentes incluyen: Patente EUA No. 5,801,212 expedida a Okamoto et al.; JP 8-29979; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; y DE 23 63 459.

A pesar de la investigación de una variedad de químicos para proveer terapias antagonistas para VEGF-RTK, existe una continua necesidad por compuestos que inhiben la proliferación de capilares, inhiben el crecimiento de tumores y/o inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial del receptor Quinaza Tirosina y de las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Existe también una necesidad por métodos para administrar estos compuestos y formulaciones farmacéuticas a los pacientes que lo necesiten.

Problema técnico

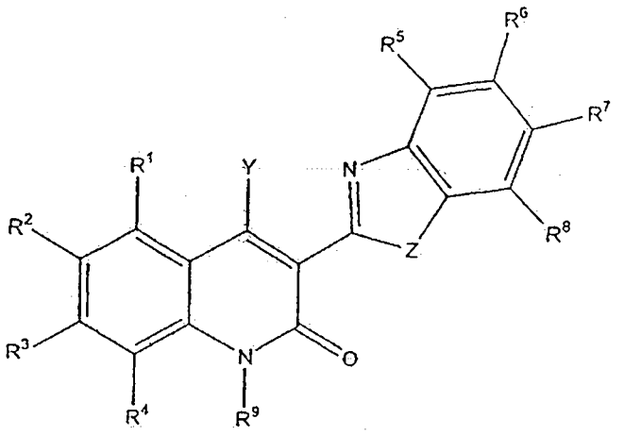
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El presente invento suministra compuestos y formulaciones farmacéuticas, incluyendo los compuestos, los métodos de preparar las formulaciones farmacéuticas y los métodos de tratar pacientes con las formulaciones farmacéuticas y compuestos. El invento da un método de tratar el cáncer incluyendo la administración al paciente de un compuesto de Fórmula I, un

tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero junto con una medicina anti-cáncer seleccionada del 5-FU (5-fluorourasil) o CPT-11(irenotecan). El compuesto de Fórmula (I) puede ser seleccionado de cualquiera de los 4 grupos o de un conjunto de estos.

El invento también indica el uso de un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero junto con una medicina anti-cáncer seleccionada del 5-FU (5-fluorourasil) o CPT-11(irenotecan). El compuesto de Fórmula I puede ser seleccionado de cualquiera de los 4 grupos o de un conjunto de estos. El invento también suministra medicamentos que incluyen un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero junto con una medicina anti-cáncer seleccionada del 5-FU (5-fluorourasil) o CPT-11(irenotecan). El invento también indica el uso de estos medicamentos. El compuesto de Fórmula I puede ser seleccionado de cualquiera de los 4 grupos o de un conjunto de estos.

El presente invento suministra un primer grupo de compuestos que tienen la Estructura I. El invento también suministra un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los tautómeros. La Estructura I tiene la siguiente fórmula:



I

Donde, en el primer grupo de compuestos:

Y se selecciona de los grupos $-OR^{10}$, grupo $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupo diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heretociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilocialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z se selecciona de grupos O, S, o NR14;

R^1, R^2, R^3, R^4, pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de los grupos H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO2, -OH, $-OR^{15}$, de los grupos $-NR^{16}R^{17}$, de los grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, de los grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, de los grupos alquil primario, secundario, o terciario sustituidos y no sustituidos, de los grupos aril sustituidos y no sustituidos, de los grupo alquenil sustituidos y no sustituidos, de los grupo

alquinil sustituidos y no sustituidos, de los grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, de los grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, de los grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, de los grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, los grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, o grupos –C(=O)R18;

R^5, R^6, R^7, R^8, pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos H, Cl, Br, F, I, -NO2, -OH, $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, grupos –SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)2R^{24}$, grupos –CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primario, secundario y terciario sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)amino alquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupo hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxiclil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser los mismos y son independientemente elegidos de H, -OH, grupos alquiloxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH2, grupos alquinoamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)H, -C(=O)-aril, o grupos -C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)H, -C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-alril, grupos –C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –NH2, -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)2, grupos –NH(aril)(heterociclil), grupos –N(heterociclil)2, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –N(aril)(heterociclil), grupos -C(O=)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=0)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), o grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos.

R^{11} es seleccionado de los grupos H, -NH2, grupos -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil), grupos –O-alquil, grupos -O-aril, grupos heterociclilaxialquil, o grupos aril sustituidos y no sustituidos.

R^{12} seleccionado de grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos,o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser los mismos y son independientemente elegidos de H, -OH, grupos alquiloxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH2, grupos alquinoamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)H, -C(=O)-aril, o grupos -C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)H, -C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-alril, grupos –C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –NH2, -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)2, grupos –NH(aril)(heterociclil), grupos –N(heterociclil)2, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –N(aril)(heterociclil), grupos -C(O=)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=0)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), o grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos.

R^{11} es seleccionado de los grupos H, -NH2, grupos -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil), grupos –O-alquil, grupos -O-aril, grupos heterociclilaxialquil, o grupos aril sustituidos y no sustituidos.

R^{12} seleccionado de grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos,o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterocilil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alquiloxi, grupos ariloxi, -NH2, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamimoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, –C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, -C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos _c(=O)-N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil);

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son elegidos independientemente de los grupos aquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos -C(=O)N(alquil)2, grupos -C(=O)N(aril)2, grupos -C(=O)N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)2, grupos –

N(alquil)(heterociclil), -N(arili)(heterociclil), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, diheterociclilalminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidrooxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son elegidos independientemente de H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos,o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son elegidos independientemente de H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupo alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilalminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos -heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil) grupos –C(=O)-N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil

sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil) aminoalquil sustituidos y no sustituidos grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil);

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son elegidos independientemente de H, -NH2, grupos -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos –N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)2, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi, -NHOH, grupos -N(alquil)OH, grupos -N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es elegido de grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

El invento proporciona un segundo grupo de compuestos, incluyendo compuestos conteniendo la Estructura I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los tautómeros.

En el segundo grupo de compuestos:

Y es seleccionado de grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil

sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos aril aoxialquil sustituidos y no sustituidos.

Z se selecciona de los grupos O, S, o NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de los grupos H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO2, -OH, $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primario, secundario y terciario sustituidos y no sustituidos,, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos,, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoaquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, o grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de los grupos H, Cl, Br, F, I, -NO2, -OH, $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, grupos –SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)2R^{24}$, grupos –CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundario y terciario sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos -

$C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoaquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 se selecciona del grupo que consiste de –OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH2, grupos aquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos,, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)alquil, o grupos –C(=O)aril;

R^{10} se selecciona de grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)alquil, grupos –C(=O)aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, -C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH2, grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos -C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N (heterociclil)2, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), –C(=O)(aril)(heterociclil), o grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos;

R^{11} se selecciona de H, -NH2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos -N(alquil)2, grupos -N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –

N(heterociclil)2, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –O-alquil, grupos –o-aril, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} se selecciona de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{13} se selecciona de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH2, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, -C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(aril) (heterociclil), –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{14} se selecciona de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -NH2, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no

sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicilialquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos --C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(aquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil) aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)NH2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –

C(=O)N(aquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(aquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, grupos heteociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos,, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)2, grupos –C(=O)-N(aril) (heterociclil), grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, -NH2, grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos –N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)2, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos -N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} se selecciona de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

El invento suministra un tercer grupo de compuestos incluyendo compuestos que tienen la Estructura I, tautómeros del compuesto, una sal del compuesto farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable de los tautómeros.

En el tercer grupo de los compuestos:

Y se selecciona de –OH, SH, grupos alquitio, grupos arilitio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupo aril sustituidos o no sustituidos, grupo alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos aralquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos O, S, or NR^{14};

R^1, R^2, R^3, y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos H, Cl, Br, F, L, -CN, -NO2, -OH, $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos,, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos,, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5. R^6, R^7 y R^8, pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, F, I, -NO2, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SH^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)2R^{24}$, -CN, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -NH2, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} se selecciona de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –

C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, -C(=O)NH2, grupos -C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH2, grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos –C(=O)NH (heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} se selecciona de H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos -NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)2, grupos –N(alquil)(heterociclil), o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} se selecciona de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{13} se selecciona de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH2, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, -C(=O)NH2, grupos -C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –

C(=O)N(alquil)(aril), grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupo alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)2, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH2, grupos -C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)2, grupos –C(=O)N(aril)2, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH2, grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)2, grupos –N(aril)2, grupos –N(alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no

sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{17} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, , -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O) NH(alquil)$_2$, grupos –C(=O)NH(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamonioalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil, grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)-N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, y R^{25}, pueden ser iguales o diferentes y seleccionados independientemente de H, -NH_2, grupos -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos -N(alquil)$_2$, grupos –N (aril)$_2$, grupos -N (alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos -N(heterociclil)(alquil), grupos –N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil

sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-(alquil), grupos –N(alquil)O-aril, grupos o –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

E n el tercer grupo de compuestos, al menos uno de R^5, R^6, R^7, o R^8 es seleccionado de grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialrilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; grupos $-OR^{19}$ donde R^{19} es seleccionado de grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, $-C(=O)NH^2$, grupos -C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $–C(=O)N(aril)_2$, grupos -C(=O)N(alquil)(aril), grupos alminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos,

grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxyalquil sustituidos y no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es seleccionado de grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ donde R^{21} es seleccionado de grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, $-C(=O)NH^2$, grupos -C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $–C(=O)N(aril)_2$, grupos -C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, grupos alminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; or grupos $–C(=O)R^{25}$ donde R^{25} es seleccionado H, -NH2, grupos - NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos - $N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$,-N, grupos - N(alquil)(aril), grupos -NH(heterociclil), grupos – N(heterociclil)(alquil), grupos – N(heterociclil)(aril), grupos $–N(heterociclil)_2$, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos,o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

El invento suministra un cuarto grupo de compuestos incluyendo compuestos que tienen la Estructura I, un tautómero del compuesto, una sal del compuesto farmacéuticamente aceptable o una sal farmacéuticamente aceptable de los tautómeros.

En el cuarto grupo de componentes:

Y es seleccionada de –OH, SH, grupos alquitio, grupos arilitio, grupos -OR^{10}, grupos –C(=O)-R^{11}, grupos –$NR^{12}R^{13}$, grupos –CN, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos aralquil sustituidos o no sustituidos, grupos eterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos eterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos eterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos eterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos;

Z es seleccionada de O, S, o grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3, y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, grupos -OR^{15}, grupos –$NR^{16}R^{17}$, grupos amidimil sustituidos o no sustituidos, grupos guamidimil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios, o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos,

grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7, y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$, grupos-$NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidimil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidimil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios, o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos $-C(=O)R^{25}$; grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos

o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –C(=O)NH (heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos.-NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos

R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos

(alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos aril amino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil,grupos –c(=O)-aril, grupos –C(O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, -C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil, grupos –C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos -C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(arl)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos,

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH$_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, dieterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no

sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos -C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos-C(=O)O-alquil,. grupos –C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)-N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos –N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil

sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O–alquil, grupos –N(aril)O-alquil grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

En el cuarto grupo de compuestos R^1, R^2, R^3, o R^4 es un grupo $-OR^{15}$ y R^{15} es seleccionado de grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos de alquilaminoalquil, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterocclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclil aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)alminoalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos (heterociclil)(aril)aminoalquil.

Los compuestos preferidos en algunos de los primeros, segundos o terceros grupos descritos arriba se caracterizan porque Z es un $-NR^{14}$. Compuestos preferidos por el cuarto grupo se caracterizan porque Z es un grupo $-NR^{10}$.

Los compuestos preferidos de acuerdo con el primero, segundo, tercero y cuarto grupos de compuestos se caracterizan porque Y es un grupo $-OR^{10}$, un grupo $-NR^{12}R^{13}$, o un grupo alquinil sustituidos o no sustituidos.

Otros compuestos no sustituidos del primero, segundo, tercero y cuarto grupo se caracterizan porque R^1 es seleccionado de H, grupos alcoxi, sustituidos o no sustituidos,

grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

Adicionalmente, en los compuestos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos en donde está R^2 que se selecciona de un grupo que contiene H, F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

Igualmente los compuestos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos en donde R^6 o R^7 es un grupo alquil. Los compuestos preferidos del cuarto grupo son aquellos en donde R^6 o R^7 es un grupo $-OR^{19}$ y R^{19} es un grupo alquil, un grupo aril, un grupo heterociclil o un grupo heterociclilalquil.

Los compuestos preferidos del cuarto grupo de compuestos se caracterizan porque R^1 es un grupo $-OR^{15}$ y R^{15} y es seleccionado de grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterocicclilaminoalqui sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos (heterociclil)(aril) aminoalquil sustituidos o no sustituidos.

El invento también provee un método de tratar el cáncer conteniendo la administración al paciente de un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmaceúticamente aceptada del compuesto o una sal farmaceúticamente aceptada del tautómero junto con un medicamento anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.

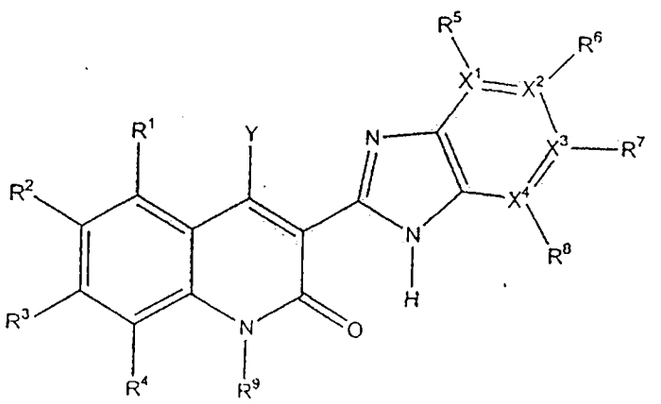
Separadas

El invento también incluye el uso de un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero en el tratamiento del cáncer y en conjunto con una droga anticáncer seleccionado de 5-FU o CPT-11

El invento también provee medicamentos que incluyen un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer y una droga anticáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. El invento provee, también, el uso de dichos medicamentos.

El invento provee compuestos con la Estructura II. El invento provee compuestos de los tautómeros, sales farmacéuticamente aceptadas del compuesto y sales farmacéuticamente aceptadas de los tautómeros.

La Estructura II tiene la siguiente fórmula



II

donde:

Y es seleccionado de H, -OH, grupos -OR^{10}, -SH, grupos –SR^{11}, grupos –$NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos -C(=O)-R^{14}, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos

o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos aralquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados de C o N, y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos $-C(=O)R^{18}$, -SH, grupos $-SR^{19}$, grupos $-S(O)R^{20}$, grupos $S(O)_2R^{21}$, grupos amidinil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilalminoalquin sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquin sustituidos o no sustituidos, grupos arilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril) aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocliloxialquil sustituidos o no sustituidos; R^5 está ausente o es

H si X^1 es N; R^6 está ausente o es H si X^2 es N; R^7 está ausente o es H si X^3 es N; y R^8 está ausente o es H si X^4 es N;

R^9 es seleccionado de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$ grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dilquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos -C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil) o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos

alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H. –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos -C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil) o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos -NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos $-H(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil) o grupos –N(arial)(heterociclil);

*R^{12} y R^{13} pueden unirse para formar de 5 a 7 componentes saturados o insaturados, N-conteniendo un anillo bencénico y sustituidos o no sustituidos;

R^{15} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil

sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, -grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil) sustituidos o no sustituidos, grupos (heteroclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos alil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos

R^{17} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquil. –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos -C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos -C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril),. grupos –C(=O)O-alquil, grupos –C(=O)O-aril, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (aril)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos –C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heteroclil)$_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)-N(aril)(heteroclil), grupos heteroclil

aminoalquin sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil, grupos heteroxicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, o grupos-NH_2;

R^{16} y R^{17} pueden unirse para formar de 5 a 7 componentes saturados o insaturados, N-conteniendo un anillo bencénico y sustituidos o no sustituido; y

R^{18}, R^{20} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -NH", grupos –NH(alquil), grupos –NH(aril), grupos –$N(alquil)_2$, grupos –$N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil) O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril o grupos –N(aril)O-aril.

Los compuestos preferidos teniendo la Estructura II también se incluyen donde Y es seleccionada de H, -OH, grupos -OR^{10} o grupos –$NR^{12}R^{13}$.

Otros de los compuestos preferidos teniendo Estructura II contienen al menos dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 que son C y los correspondientes substitutos. R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógenos, y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N, y el resto de los compuestos es consistente con cualquiera de los descritos anteriormente.

Otros más de los compuestos preferidos de Estructura II contienen R^6 o R^{7que} es un grupo alquil y el resto del compuesto es consistente con cualquiera de los descritos anteriormente.

Otros compuestos de Estructura II contienen R^6 o R^7 que es un grupo $-OR^{15}$ y R^{15}, que es un grupo alquil, aril, heterociclil, o heterociclilalquil y el resto de la molécula es consistente con cualquiera de los descritos anteriormente.

Compuestos con la fórmula de Estructura II contienen R1 que es seleccionada de H, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxi, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

En otros componentes con Estructura II, R2 es seleccionado de H, F, Cl, -NO", grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos.

De acuerdo con el invento presente las formulaciones farmacéuticas que se proveen, incluyen los compuestos descritos anteriormente en combinación con un vehículo (carrier) farmacéuticamente aceptable.

El método de tratamiento de un paciente necesitado de un inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial receptor Quinaza Tirosina se suministra e incluye la administración efectiva de una cantidad de la formulación farmacéutica, de acuerdo con el presente invento, a un paciente necesitado de esta.

Más objetivos, características y ventajas de la invención serán presentados en la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El presente invento provee compuestos novedosos que actúan como antagonista del receptor Quinaza Tirosina y, más particularmente, como inhibidor de la función bFGF y/o VEGF-RTK. Los compuestos contenidos aquí pueden ser preparados en formulaciones farmacéuticas que son utilizadas en pacientes que necesitan el inhibidor de VEGF-RTK

especialmente, en particular compuestos complejos, que suministran la composición y los métodos para reducir la proliferación cartilar en el tratamiento del cáncer.

Las siguientes abreviaturas y definiciones son usadas a lo largo de esta aplicación:

"VEGF" es una abreviatura que significa Factor de Crecimiento Vascular Endotelial.

"RTK" es una abreviatura que significa Receptor Quinaza Tirosina.

"VEGT-RTK" es una abreviatura que significa Factor de Crecimiento Vascular Endotelial Receptor Quinaza Tirosina.

"Flt-1" es una abreviatura que significa fms-like Quinaza- Tirosina-1, también conocido como receptor-1 factor de crecimiento vascular endotelial o "VEGFR1".

"KDR" es una abreviatura que significa "Kinase-insert domain-containing receptor", también conocido como receptor-2 factor de crecimiento vascular endotelial o "VEGFR2"

"bFGF" es una abreviatura que significa factor de crecimiento básico fibroblástico.

"vFGFR" es una abreviatura que significa receptor del factor de crecimiento básico fibroblástico.

Generalmente, la referencia a cierto elemento como el hidrógeno o H incluye todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, si el grupo R es definido para incluir hidrógeno o H también incluirá Deuterio y Tritio.

La frase "alquil no sustituido" se refiere a grupos alquil que no contienen heteroátomos. De igual manera la frase incluye una cadena directa de grupos alquil como metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil y similares. La frase también incluye ramas de cadenas de isómeros, de cadenas de grupos alquil, incluyendo, pero no limitándose, a los siguientes ejemplos: $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, -

$CH(CH_2CH_3)_2$,.-$C(CH_3)_3$,.-$C(CH_2CH_3)_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$,.-$CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, -$CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2C(CH_2CH_3)_3$, -$CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, -$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, -$CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -$CH_2CH_2C(CH_3)_3$,.-$CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$, -$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$,-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$,. $CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)$-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, y similares. La frase también incluye grupos ciclic alquil como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil,y ciclooctil y dichos anillos sustituidos con cadenas de grupos alquil directas y ramificadas definidas anteriormente. La frase también incluye grupos policiclic alquil como, pero no limitado a, adamantil norbornil, y biciclo-[2.2.2]octal y dichos anillos sustituídos con cadenas de grupos alquil directas y ramificadas definidas anteriormente. De este modo la frase grupos alquil no sustituidos incluye grupos alquil primarios, grupos alquil secundarios, y grupos alquil terciarios. Los grupos alquil no sustituidos pueden estar enlazados a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno, y/o átomos de azufre en el compuesto derivado o de la misma familia. Grupos preferidos alquil no sustituidos incluyen una cadena de grupos alquil directa y ramificada y grupos ciclic alquil conteniendo de 1 a 20 átomos de carbono. Más preferidos como grupos alquil no sustituidos contienen de 1 a 10 átomos de carbono mientras que otros grupos más preferidos contienen de 1 a 5 átomos de carbono. Más preferidos son grupos alquil no sustituidos incluyen cadenas de grupos alquil directos y ramificados conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono e incluyen metil, etil, propil, y –$CH(CH_3)_2$.

La frase "alquil sustituidos" se refiere a un grupo alquil no sustituido definido anteriormente en donde uno o más enlaces a un carbono(s) o hidrógeno(s) son sustituídos por un enlace a átomos no-hidrógeno y no carbono como, pero no limitado a, un átomo de halógeno en haluros como F, Cl, Br, y I; y átomos de oxígeno en grupos como grupos hidroxil,

grupos alcoxi, grupos ariloxi y grupos éster un átomo de azufre en grupos como grupos tiol , grupos alquil y aril sulfuro, grupos sulfon, grupos sulfonil, y grupos sulfoxide; un átomo de nitrógeno en grupos como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquiarilaminas, diarilaminas, N-óxido, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos como grupos trialquilsilil, grupos dialquilarilsilil, grupos alquildiarilcilil, y grupos triarilcilil; y otros heteroátomos en otros grupos varios. Grupos alquil sustituidos también incluyen grupos en donde uno o más enlaces de átomos de carbono(s) o hidrógeno(s) es reemplazado por un enlace a un heteroátomo como oxígeno en carbonil, carboxil, y grupos éster; nitrógeno en grupos como iminas, oximas, hidrazonas y nitriles. Grupos preferidos alquil sustituidos incluyen, entre otros, grupos alquil donde uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno es/son reemplazado por uno o más enlaces a átomos de fluor. Un ejemplo de un grupo alquil sustituido es el grupo trifluorometil y otros grupos alquil que contienen el grupo trifluorometil. Otros grupos alquil incluyen aquellos en donde uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno es reemplazado por un enlace a un átomo de oxígeno tanto que el grupo alquil sustituido contiene un hidroxil, alcoxi, grupo ariloxi, o grupo heterociclil̲oxi. Otros grupos alquil incluyen grupos alquil que contienen una amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterociclilamina, (alquil)(heterociclil)amina, (aril)(heterociclil)amina, o grupos diheterociclilamina.

La frase "aril no sustituido" se refiere a grupos aril que no contienen heteroátomos. Sin embargo la frase incluye, pero no se limita a, grupos como fenil, bifenil, antrasenil, naftenil, como unos ejemplos. Si bien la frase "aril no sustituidos" incluye grupos conteniendo anillos condensados como naftalina, no incluye grupos aril que contienen otros grupos como grupos alquil o grupos halo enlazado a un anillo miembro, como grupos aril como total son considerados aquí para ser grupos aril sustituidos como son descritos a continuación. Un grupo

preferido aril no sustituido es fenil. De cualquier modo, grupos aril no sustituidos pueden enlazarse a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno, y/o átomos de azufre en el compuesto padre.

La frase "grupos aril sustituidos" tiene el mismo significado con respecto a grupos aril no sustituidos que grupos alquil sustituidos tienen con respecto a grupos alquil no sustituidos. No obstante un grupo aril sustituido también incluye grupos aril en donde uno de los carbonos aromáticos es enlazado a uno de los átomos no-carbonos o no-hidrógenos descritos anteriormente y también incluye grupos aril en donde un carbono aromático del grupo aril es enlazado a un sustituido/no sustituido alquil, alquenil,o grupo alquinil definido aquí. Esto incluye arreglos de enlaces en donde dos átomos de carbono de un grupo aril son enlazados con dos átomos de un alquil, alquenil, o grupo alquinil para definir un sistema de anillos mezclados (ej. dihidronaftil o tetrahidronaftil). Entonces, la frase "aril sustituidos" incluye, pero no está limitado, a total, y hidroxifenil, entre otros.

La frase "alquenil no sustituidos" se refiere a una cadena directa y ramificada y grupos ciclic como aquellos descritos anteriormente, con respecto a los grupos alquil no sustituidos, con la excepción que al menos un doble enlace existe entre dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, vinilo, $-CH=C(H)(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(H)_2$, $-C(CH_3)=C(H)(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, ciclohexenil, ciclopentenil, cicloexadihenil, butadihenil, pentadihenil, y exadihenil entre otros.

La frase "alquenil sustituidos" tiene el mismo significado con respecto a grupos alquenil no sustituidos que grupos alquil sustituidos tienen con respecto a grupos alquil no sustituidos. Un grupo alquenil sustituido incluye grupos alquenil en donde un átomo no-carbono o no-hidrógeno es enlazado a un carbono de doble enlace con otro carbono y aquellos

en donde un átomo no-carbono o no-hidrógeno es enlazado a un carbono no envuelto en un doble enlace con otro carbono.

La frase "alquinil no sustituido" se refiere a grupos de cadenas directas y ramificadas como aquellas descritas anteriormente como grupos alquil no sustituidos, con excepción de al menos un enlace triple que existe entre dos átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, $-C\equiv C(H)$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H_2)C\equiv C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$, y $-C(H)_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ entre otros.

La frase "alquinil sustituidos" tiene el mismo significado con respecto a grupos alquinil no sustituidos que grupos alquil sustituidos tienen con respecto a grupos alquil no sustituidos. Un grupo alquinil sustituido incluye grupos alquinil en donde un átomo no-carbono o no-hidrógeno es enlazado a un carbono de triple enlace con otro carbono y aquellos en donde un átomo no-carbono o no-hidrógeno es enlazado a un carbono no envuelto en un triple enlace con otro carbono.

La frase "aralquil no sustituido" se refiere al grupo alquil definido anteriormente en donde enlaces de hidrógeno o de carbono del grupo alquil no sustituido es reemplazado por un enlace a un grupo aril definido anteriormente. Por ejemplo, metil ($-CH_3$) es un grupo alquil no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metil se reemplaza por un enlace a un grupo fenil, como si el carbono del metil estuviera enlazado a un carbono de benceno, entonces el compuesto es un grupo aralquil no sustituido (ej. un grupo bencil). Por lo tanto la frase incluye, pero no está limitada a, grupos como bencil, difenilmetil, y 1-feniletil ($-CH(C_6H_5)(CH_3)$) entre otros.

La frase "heterociclil no sustituido" se refiere a anillos de compuestos tanto aromáticos como no aromáticos, incluyendo monociclic, diciclic, y anillos de compuestos policíclicos

como, pero no limitados a, quinuclidil, conteniendo tres o más anillos miembros en donde uno o más es un heteroátomo como, pero no limitado a, N, O, y S. Si bien la frase "heterociclil no sustituidos" incluye anillos condensados de heterociclicos como bencimidazolil, no incluye grupos heterociclil que tienen otros grupos como grupos alquil o grupos halo enlazados a un anillo miembro de un compuesto como 2-metilbencimidazolil que son grupos heterociclil sustituidos. Ejemplos de grupos heterociclil incluyen, pero no están limitados a: 3 a 8 anillos miembros insaturados conteniendo átomos de hidrógeno 1 a 4 como, pero no limitados a, pirroril, pirrolinil, imidazolil, pirazolil, piridil, dihidropiridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazolil (ej. 4H-1,2,4-triazolil, 1H-1,2,3-triazolil, 2H-1,2,3-triazolil etc.), tetrazolil, (ej. 1H-tetrazolil, 2H-tetrazolil etc.); 3 a 8 anillos miembros saturados conteniendo 1 a 4 átomos de nitrógeno como, pero no limitados a, pirrolidinil, imidazolidinil, piperidinil, piperazinil; grupos condensados heterociclic insaturados contienen átomos de nitrógeno 1 a 4 como, pero no limitados a, indolil, isoindolil, indolinil, indolizinil, bencimidazolil, quinotil, isoquinotil, indazolil, benzotriazolil; 3 a 8 anillos miembros insaturados contienen átomos de oxígeno 1 a 2 y átomos de hidrógeno 1 a 3 como, pero no limitados a oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil(ej. 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazasolil, etc.); 3 a 8 anillos miembros saturados contienen átomos de oxígeno 1 a 2 y átomos de nitrógeno 1 a 3 como, pero no limitados a, morfolinil; grupos condensados heterociclic insaturados contienen átomos de oxígeno 1 a 2 y átomos de nitrógeno 1 a 3 por ejemplo, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzoxasinil(ejemplo 2H-1,4-benzoxasinil etc.); anillos miembros 3 a 8 insaturados contienen átomos de azufre 1 a 3 y átomos de nitrógeno 1 a 3 como, pero no limitados a , tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil(emeplo 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, etc.); anillos miembros 3 a 8 saturados contienen átomos de azufre 1 a 2 y átomos de nitrógeno 1 a 3 como pero limitados a, tiazolodinil; anillos miembros 3 a 8 saturados e

insaturados contienen átomos de azufre 1 a 2 como, pero no limitados a, tienil, dihidroditiinil, dihidroditionil, tetrahidrotiofena, tetrahidrotiopiran,;anillos condensadosheterociclic insaturados contienen átomos de azufre 1 a 2 y átomos de hidrógeno 1 a 3 como, pero no limitados a, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotiazinil(ejemplo 2H-1,4-benzotiazinil,etc.), hidrobenzotiazinil(ejemplo 2H-3,4-dihidrobenzotiazinil,etc.), anillos miembros 3 a 8 insaturados contienen átomos de oxígeno como, pero no limitados a furil; anillos heterociclicos condensados insaturados conteniendo 1 a 2 átomos de oxígeno como benzodioxolil(ejemplo 1,3-benzodioxolil, etc.); anillos miembros 3 a 8 insaturados conteniendo un átomo de oxígeno y átomos de azufre 1 a 2 como, pero no limitado a, hidrooxatiinil; anillos miembros 3 a 8 saturados contienen átomos de oxígeno 1 a 2 y átomos de azufre 1 a 2 como 1,4-oxatiana; anillos condensados insaturados conteniendo átomos de azufre 1 a 2 como benzotenil, benzoditiinil; y anillos condensados heterociclicos insaturados conteniendo un átomo de oxígeno y átomos de oxígeno 1 a 2 comobenzoxatiinil.

Grupos heterociclil también incluyen aquellos descritos anteriormente en donde uno o más átomos de S en el anillo tiene doble enlace a uno o dos átomos de oxígeno sulfóxidos y sulfones Por ejemplo, grupos heterociclil incluyen tetrahidrotiofena, óxido tetrahidrotiofena, y 1,1-dióxido tetrahidrotiofena. Grupos heterociclil preferidos contienen anillos miembros 5 o 6. Más grupos heterociclil preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazole, pirazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tatrazole, tiomorfolina, tiomorfolina en donde el átomo S de la tiomorfolina es enlazado con uno o más átomos o, pirrole, homopiperazinaoxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazole, quinuclidina, tiazole, isoxazole, furan, y tetrahidrofuran.

La frase "heterociclil sustituido" se refiere a un grupo heterociclil no sustituido, definido anteriormente, en donde un anillo miembro es enlazado a un átomo no-hidrógeno

como se describe anteriormente con respecto a grupos alquil sustituidos y grupos aril sustituidos. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, 2-metilbencimidazolil, 5-metilbencimidazolil, 5-clorobencentioazolil, 1-metilpiperazimil, y 2-cloropiridil entre otros.

La frase "heterociclil no constituído" se refiere a grupos alquil no sustituidos como definido anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o carbón del grupo alquil no sustituido es reemplazado con un enlace del grupo heterociclil definido anteriormente. Por ejemplo, metil ($-CH_3$) es un grupo alquil no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metil es reemplazado por un enlace a un grupo heterocclil, como si el carbono del metil estuviera enlazado al carbono 2 de la piridina (uno de los carbonos enlazados a la N de la piridina) o carbonos 3 o 4 de la piridina, luégo el compuesto es un grupo heterociclilalquil no sustituido.

La frase "heterociclilalquil sustituido" tiene el mismo significado con respecto a grupos heterociclilalquil no sustituidos que grupos aralquil sustituidos tienen con respecto a grupos aralquil no sustituidos. Sin embargo, un grupo heterociclilalquil sustituido también contiene grupos en donde un átomo no-hidrógeno es enlazado a un heteroátomo en el grupo heterociclil del grupo heterociclilalquil como, pero no limitado a, un átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina de un grupo piperidinilalquil.

La frase "alquilaminoalquil no sustituido" se refiere a un grupo alquil no sustituido, definido anteriormente, en donde un enlace de carbono o hidrógeno es reemplazado por un enlace a un átomo de nitrógeno que a su vez está enlazado a un átomo de hidrógeno y al grupo alquil no sustituido definido anteriormente. Por ejemplo, metil (-CH3) es un grupo alquil no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metil es reemplazado por un enlace a un átomo de nitrógeno que a su vez está enlazado con un átomo de hidrógeno y un grupo etil, entonces

el resultado del compuesto es –CH2-N(H)(CH_2CH_3) que es un grupo alquilaminoalquil no sustituido.

La frase "alquilaminoalquil sustituido" se refiere al grupo alquilaminoalquil definido anteriormente, con excepción de donde uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno en uno o los dos grupos alquiles se reemplazan por un enlace a un átomo no-carbono o no-hidrógeno se describe anteriormente con respecto a grupos alquil sustituidos con excepción que el enlace a los átomos del nitrógeno en todos los grupos alquilaminoalquil no califica en sí mismo a todos los grupos alquilaminoalquil como sustituidos. De cualquier modo, grupos alquilaminoalquil sustituidos no incluyen grupos en donde el hidrógeno enlazado a un átomo de nitrógeno del grupo se reemplace con un átomo no-carbono y no-hidrógeno.

La frase "dialquilaminoalquil no sustituido" se refiere a un grupo alquil no sustituido definido anteriormente en donde un enlace de carbono o un enlace de hidrógeno es reemplazado por un enlace a un átomo de nitrógeno que está enlazado a dos grupos alquil no sustituidos similares o diferentes descritos anteriormente.

La frase "dialquilaminoalquil sustituido" se refiere a un grupo de alquilaminoalquil no sustituido definido anteriormente en donde uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno en uno o más de los grupos alquil es reemplazado por un enlace a un átomo no–carbono y no-hidrógeno y se describe con respecto a grupos alquil sustituidos. El enlace al átomo del nitrógeno en todos los grupos de alquilaminoalquil no califica en sí mismo todos los grupos de alquilaminoalquil como sustituidos.

La frase "heterocicliloxialquil no sustituido" se refiere a un grupo alquil no sustituido definido anteriormente en donde el enlace del carbono o el enlace del hidrógeno se reemplazan

con un enlace a un átomo de oxígeno que a su vez se enlaza al grupo heterociclil definido anteriormente.

La frase "heterocicliloxialquil sustituido" se refiere. A un grupo heterocicliloxialquil no sustituido se describe anteriormente en donde un enlace a un carbono o grupo hidrógeno del grupo alquil del grupo heterocicliloxialquil es enlazado a un átomo no-carbono y no-hidrógeno descritos anteriormente con respecto a grupos alquil sustituidos o en donde el grupo heterociclil del grupo heterocicliloxialquil es un grupo heterociclil sustituido definido anteriormente.

La frase "arilaminoalquil no sustituido" se refiere a un grupo alquil no sustituido definido anteriormente en donde un enlace de carbono o un enlace de hidrógeno es reemplazado por un enlace a un átomo de nitrógeno que a su vez está enlazado a al menos un grupo aril no sustituido definido anteriormente.

La frase "arilaminoalquil sustituido" se refiere a un grupo aril aminoalquil no sustituido definido anteriormente con la excepción de donde alguno, el grupo alquil del grupo arilaminoalquil es un grupo alquil sustituido definido anteriormente o el grupo aril del grupo arilaminoalquil es un grupo aril sustituido con excepción de los enlaces al átomo de nitrógeno en todos los grupos arilaminoalquil no califican en sí mismo todos los grupos arilalminoalquil como sustituidos. Sin embargo, grupos arilaminoalquil sustituidos incluyen grupos en donde el hidrógeno se enlaza a un átomo de nitrógeno del grupo y se reemplaza con un átomo no-carbono y no-hidrógeno.

La frase "heterociclilaminoalquil no sustituidos" se refiere a un grupo alquil no sustituido en donde un enlace de carbono o de hidrógeno es reemplazado por un enlace a una

toma de nitrógeno que a su vez está enlazado al menos un grupo heterociclil no sustituido definido anteriormente.

La frase "heterociclilaminoalquil sustituido" se refiere a grupos heterociclilaminoalquil no sustituidos definidos anteriormente en donde el grupo heterociclil es un grupo heterociclil sustituido definido anteriormente y/o el grupo alquil es un grupo alquil sustituido definido anteriormente. Los enlaces a un átomo de nitrógeno en todos los grupos heterociclilaminoalquil no significan en sí mismos que todos los grupos heterociclilaminoalquil sean sustituidos, Sin embargo grupos heterociclilaminoalquil si incluyen grupos en donde los enlaces de hidrógeno a un átomo de nitrógeno del grupo se reemplacen con un átomo no-carbono y no-hidrógeno.

La frase "alquilaminoalcoxi no sustituidos" se refiere a un grupo alquil no sustituido definido anteriormente en donde un enlace de carbono o hidrógeno es reemplazado por un enlace a un átomo de oxígeno que a su vez es enlazado al compuesto padre y en donde otro enlace de carbono o hidrógeno del grupo alquil no sustituido se enlaza a un átomo de nitrógeno que a su vez se enlaza a un átomo de hidrógeno y a un grupo alquil no sustituido mencionado anteriormente.

La frase "alquilaminoalcoxil sustituidos" se refiere a un grupo alquilaminoalcoxi no sustituido definido anteriormente en donde un enlace a un átomo de carbono o hidrógeno del grupo alquil es enlazado a un átomo de oxígeno que a su vez se enlaza a compuesto padre y es reemplazado por uno o más enlaces a átomos no-carbonos y no-hidrógenos como se describe anteriormente, con respecto a grupos alquil sustituidos y/o si el hidrógeno enlazado al grupo amino se enlaza a un átomo no-carbono y no-hidrógeno y/o si el grupo alquil enlazado al hidrógeno de la mina se enlaza a un átomo no-carbono y no-hidrógeno como se describe anteriormente con respecto a grupos alquil sustituidos. La presencia de la funcionalidad de la

amina y alcoxi en los grupos alquilaminoalcoxi no califica en si misma todos dichos grupos como grupos alquilaminoalcoxi sustituidos.

La frase "dialquilaminoalcoxi no sustituidos" se refiere a un grupo alquil no sustituido definido anteriormente en donde un enlace de carbono o hidrógeno es reemplazado por un enlace a una toma de oxígeno que es a su vez enlazado al compuesto padre y en donde otro enlace de carbono o hidrógeno del grupo alquil no sustituido se enlaza a una toma de nitrógeno que a su vez se enlaza a dos grupos alquil no sustituidos similares o diferentes descritos anteriormente.

La frase "dialquilaminoalcoxi sustituidos" se refiere a grupos alquilaminoalcoxi definidos anteriormente en donde un enlace a un átomo carbono o hidrógeno del grupo alquil enlazado con un átomo de oxígeno que se enlaza al compuesto padre se reemplaza por uno o más enlaces a átomos no-carbonos y no-hidrógenos descritos anteriormente con respecto a grupos alquil sustituidos y/o uno o más de los grupos alquil enlazado a un nitrógeno de la mina es enlazado a un átomo no-carbono y no-nitrógeno se describe anteriormente con respecto a grupos alquil sustituidos. La presencia de la funcionalidad de la amina y el alcoxi en todos los grupos de alquilaminoalcoxi no se califica en si misma en dichos grupos como grupos dialquilaminoalcoxi sustituidos.

La frase "heterocicloxi no sustituidos" se refiere a un grupo hidroxil (-OH) en donde el enlace al átomo de hidrógeno es reemplazado con un enlace al anillo del átomo de un grupo heterociclil no sustituido definido anteriormente.

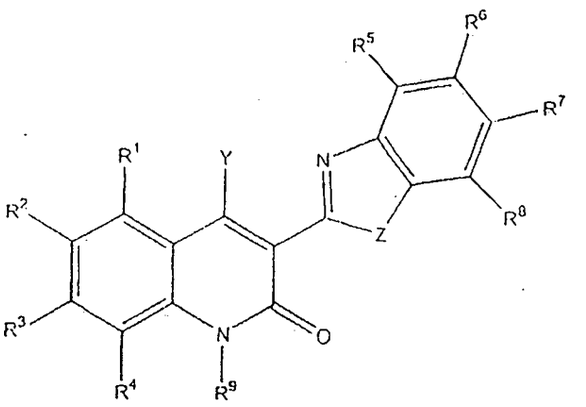
El término "protegido" con respecto a grupos hidroxil, grupos amina, y grupos sulfidrin se refiere a la forma de estas funcionalidades que se protegen de reacciones indeseadas con un grupo protector conocido a todos aquellos conocedores del tema como

aquellos publicados por Protective groups en Organic Syntesis Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons New York, N.Y., (3ª. Ed., 1999) que se pueden añadir o remover usando los procedimientos establecidos aquí. Ejemplos de grupos hidroxil protegidos incluyen, y no se limitan a, éteres de silil como aquellos obtenidos por la reacción de un grupo hidroxil con un reactivo como pero no limitado a, t-butildimetil-clorosilina, trimetilclorosilana, triisopropilclorosilana, trietilclorosilana; éteres y etil sustituidos como, pero no limitados a, metoximetil éter, metitiometil éter, benziloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiranil éteres, 1-etoxietil éter, allil éter, benzil éter; ésteres como, pero no limitados a, benzoilformato, formato, acetato, tricloroacetato, y trifluoracetato. Ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida, y densamida; imidas, como eftalimida, y ditiosuccinimida; y otras. Ejemplos de grupos sulfidril protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres como S-benzil tioéter, y S-4-picolil tioéter; derivados de S-metil sustituidos como acetales hemitio, ditio y aminotio; y otros.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido básico o acídico. Como sales de bases orgánicas, el invento incluye, por ejemplo, metales alcalinos como sodio o potasio; metales alcalinotérreos como calcio y magnesio o aluminio, y amoníaco. Como sales de bases orgánicas, el invento incluye, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, el invento incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos el invento incluye, pro ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido

bencensulfónico, y t-toluensulfónico y ácido t-toluensulfónico. Como salesde aminoácidos básicos el presente invento incluye por ejemplo arguinina, lisina y ornitina. Aminoácidos acídicos incluye por ejemplo ácido aspártico y ácido glutámico.

Generalmente, el invento provee compuestos incluyendo la Estructura I. El invento también provee tautómeros del compuesto, sales farmacéuticamente aceptadas del compuesto, y sales farmacéuticamente aceptadas del tautómero. La Estructura I tiene la siguiente fórmula:



I

Compuestos preferidos con Estructura I son aquellos encontrados en uno de cuatro grupos.

En el primer grupo de compuestos:

Y es seleccionado de grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-R^{12}R^{13}$, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturados

sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos O, S, o NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, grupos –OR^{15}, grupos –NR^{16} R^{17}, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos –$C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, grupos –OR^{19}, grupos –NR^{20} R^{21}, -SH, grupos –SR^{22}, grupos –$S(=O)R^{23}$, grupos –$S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos -$C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos

alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -NH_2, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril) amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos -N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –

$C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(heterociclil)$, grupos $-C(=O)N(aril)(heterociclil)$, o grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos;

R^{11} es seleccionado de H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos -N(aril)(heterociclil), grupos -O-alquil, grupos O-aril, grupos heterociclilalquil, o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino, $-C(=O)H$, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos $-C(=O)O$-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos -C(=O)-heterociclil, grupos -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil);

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos -N(aril)(heterociclil), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-

alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil);

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

En otras versiones de la invención, los compuestos de Fórmula I expuestos arriba contienen un segundo grupo de compuestos con los sustitutos descritos a continuación:

Y es seleccionada de grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{14}$, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos O, S, o NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH,

grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^9 es seleccionado de un grupo consistente de -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril) amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –

$C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(heterociclil)$, grupos $-C(=O)N(aril)(heterociclil)$, o grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos;

R^{11} es seleccionado de H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos -O-alquil, grupos O-aril, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril) amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos,

grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de un grupo consistente de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (aril)(alquil)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de grupos conteniendo de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos

y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

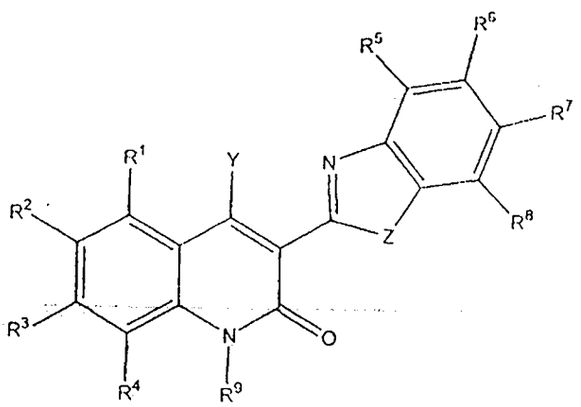
R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril,

grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

3. Un medicamento conteniendo: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11 y un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero.



I

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de grupos –OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}\ R^{13}$, -CN, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, aralquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos

hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos,-C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, –NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), y grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos–NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, y grupos –N(alquil)(heterociclil);

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil

sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos

(alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

Y aún más donde al menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es seleccionado de un grupo conteniendo grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminolquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y

no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; grupos $-OR^{19}$, donde R^{19} es seleccionado de grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$, donde R^{20} es seleccionado de grupos conteniendo grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$, donde R^{21} es seleccionado de grupos conteniendo grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos

alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; y grupos $-C(=O)R^{25}$, donde R^{25} es seleccionado de grupos conteniendo, H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no usutituidos.

4. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde Y es seleccionado de un grupo conteniendo grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, y grupos alquinil sustituidos y no sustituidos.

5. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde Z es un grupo $-NR^{14}$.

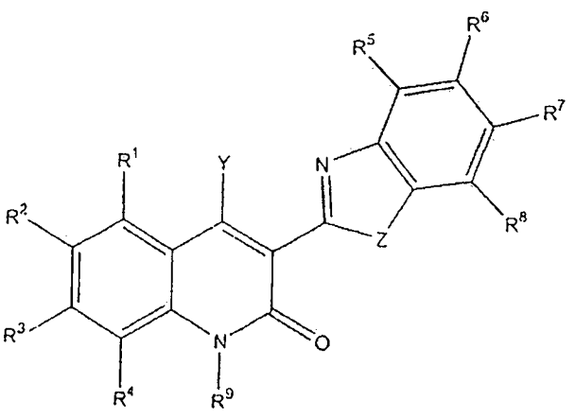
6. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde R^1 es seleccionado de grupos consistentes de –H, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

7. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde R^2 es seleccionado de grupos consistentes de –H, F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos.

8. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde R^6 o R^7 son un grupo alquil.

9. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde R^6 o R^7 son grupos $-OR^{19}$ y R^{19} es un grupos alquil, un grupo aril, un grupo heterociclil o un grupo heterociclilalquil.

10. Un medicamento conteniendo: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11 y un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero.



I

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de -OH, SH, grupos alquitio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}$ R^{13}, -CN, grupos aril sustituidos oy no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos aralquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no

sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no

sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –

C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), y grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil);

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil)grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil

sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil,

grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

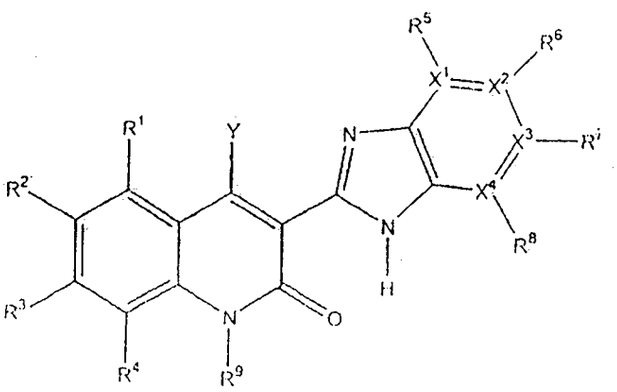
R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

Y además, donde al menos un de R^1, R^2, R^3 y R^4 es un grupo –OR^{19} y R^4 es un grupo que contiene grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil

sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, y (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos;

11. Un medicamento conteniendo: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11 y un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero.



II

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de H, -OH, grupos $-OR^{10}$, SH, SR^{11}, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos $-C(=O)-R^{14}$, grupos aquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos aralquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos,

grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados de grupos conteniendo C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos $-C(=O)R^{18}$, -SH, grupos $-SR^{19}$, grupos $-S(=O)R^{20}$, grupos $-S(=O)_2R^{21}$, grupos amidinil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no

sustituidos; R^5 está ausente o es H si X^1 es N, R^6 está ausente o es H si X^2 es N, R^7 está ausente o es H si X^3 es N, y R^8 está ausente o es H si X^4 es N.

R^9 es seleccionado de grupos conteniendo de -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), y grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y pueden ser seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil)grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de grupos conteniendo de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), y grupos $-N(heterociclil)_2$;

R^{12} y R^{13} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenido de N- sustituidos o no sustituidos;

R^{15} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} es seleccionado de H, grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

R^{17} seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, -NH_2, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-

alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

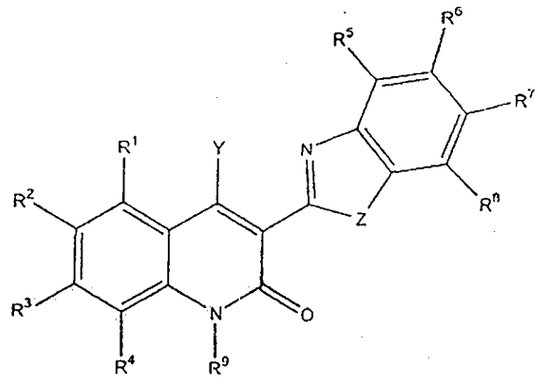
R^{16} y R^{17} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenidos de N- sustituidos o no sustituidos; y

R^{18}, R^{20}, y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril;

12. El uso de un medicamento de acuerdo con alguna de las solicitudes 1-11 en el tratamiento del cáncer.

13. El uso de un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del

tautómero en el tratamiento del cáncer en conjunción con: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.



I

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos,

grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos,

grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos. grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, –NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil) y grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos;

R^{11} es seleccionado de grupos conteniendo H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –N(aril)(heterociclil), grupos –O-alquil, grupos –O-aril, grupos heterocicliloxialquil, y grupos aril sustituidos y no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil);

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil

sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)$N(alquil)_2$, grupos –C(=O)$N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –$N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos –N(aril)(heterociclil), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)$N(alquil)_2$, grupos –C(=O)$N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no

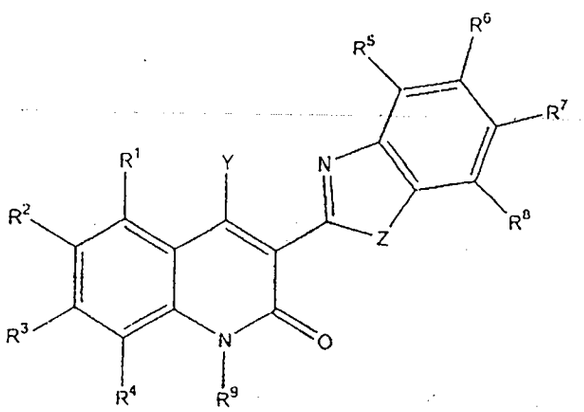
sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; y grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil);

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

14. El uso de un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del

tautómero en el tratamiento del cáncer en conjunción con: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.



I

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y

no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 es seleccionado de grupos conteniendo de -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y

no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, -grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil) y grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos;

R^{11} es seleccionado de grupos conteniendo H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), grupos -O-alquil, grupos -O-aril, grupos alquil, y grupos aril sustituidos y no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y

no sustituidos, grupos diarilalmino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil);grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de grupos conteniendo de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH_2, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -

$C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquil)$, grupos $-C(=O)NH(aril)$, grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(aril)$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

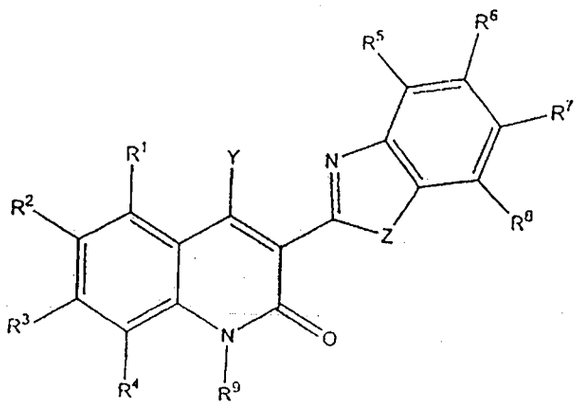
R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos $-C(=O)NH_2$, grupos $-C(=O)NH(alquil)$, grupos $-C(=O)NH(aril)$, grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos $-C(=O)N(alquil)(aril)$, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, grupos

-C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

15. El uso de un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer en conjunción con: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.



I

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de grupos –OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}\ R^{13}$, -CN, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, aralquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$,

grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos,-C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $–C(=O)N(alquil)_2$, grupos $–C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $–N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $–N(aril)_2$, -grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), y grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $–N(alquil)_2$, grupos $–N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos–NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), y grupos aril sustituidos y no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no

sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos

heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $–N(aril)_2$, grupos $–N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos $–N(heterociclil)_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

y además, donde al menos un de R^5, R^6, R^7 y R^8 es seleccionado de un grupo conteniendo grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminolquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; grupos $–OR^{19}$, donde R^{19} es seleccionado de grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos

heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$, donde R^{20} es seleccionado de grupos conteniendo grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$, donde R^{21} es seleccionado de grupos conteniendo grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos; y grupos $-C(=O)R^{25}$, donde R^{25} es seleccionado de grupos conteniendo, H, -

NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $–N(aril)_2$, grupos $–N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos $–N(heterociclil)_2$, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no usutituidos.

16. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde Y es seleccionado de un grupo conteniendo grupos $–OR^{10}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, y grupos alquinil sustituidos y no sustituidos.

17. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde Z es un grupo $–NR^{14}$.

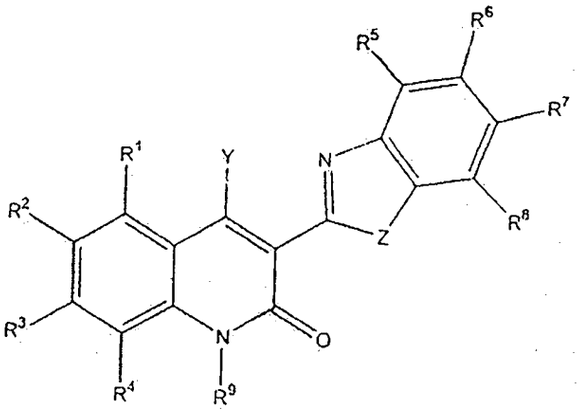
18. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde R^1 es seleccionado de grupos consistentes de –H, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

19. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde R^2 es seleccionado de grupos consistentes de –H, F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos.

20. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde R^6 o R^7 son un grupo alquil.

21. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde R^6 o R^7 son grupos $–OR^{19}$ y R^{19} es un grupos alquil, un grupo aril, un grupo heterociclil o un grupo heterociclilalquil.

22. El uso de un compuesto de órmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer en conjunción con: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.



I

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de grupos –OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}\ R^{13}$, -CN, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, aralquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos

hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos consistentes de O, S, y grupos NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos amidinil sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos y no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos

heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)R^{25}, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH_2, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos,-C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)$_2$, -grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), y grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –

N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos–NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), y grupos aril sustituidos y no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos

y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

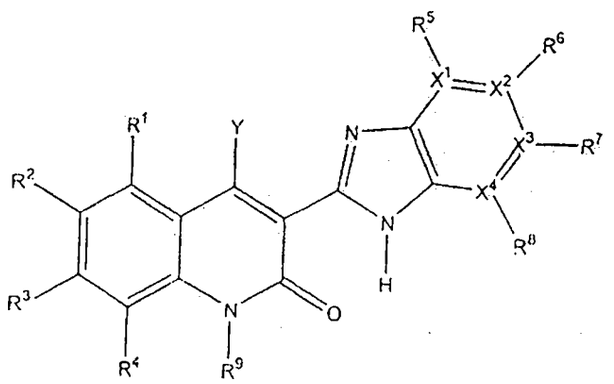
R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

y también, donde al menos un de R^1, R^2, R^3 y R^4 es un grupos –OR^{19} y R^4 es un grupo que contiene grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos

y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, y (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos;

23. El uso de un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer en conjunción con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.



II

donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de H, -OH, grupos $-OR^{10}$, SH, SR^{11}, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos $-C(=O)-R^{14}$, grupos aquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquenil sustituidos y no sustituidos, grupos alquinil sustituidos y no sustituidos, grupos aralquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil

sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados de un grupo conteniendo C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos $-C(=O)R^{18}$, -SH, grupos $-SR^{19}$, grupos $-S(=O)R^{20}$, grupos $-S(=O)_2R^{21}$, grupos amidinil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos; R^5 está ausente o es H si X^1 es N; R^6 está ausente o es H si X^2 es N; R^7 está ausente o es H si X^3 es N; y R^8 está ausente o es H si X^4 es N.

R^9 es seleccionado de grupos conteniendo H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, y grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), y grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y pueden ser seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no

sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil)grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de grupos conteniendo de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), y grupos $-N(heterociclil)_2$;

R^{12} y R^{13} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenido de N-sustituidos o no sustituidos;

R^{15} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} es seleccionado de H, grupos conteniendo grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

R^{17} seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, -NH_2, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos y no

sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquil sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{17} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenido de N-sustituidos o no sustituidos; y

R^{18}, R^{20}, y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, y grupos –N(aril)O-aril.

Aplicación Internacional No.
PCT/US 03/10463

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

174

A. CLASIFICATION DEL TEMA
IPC(7) : C07D 417/14, 413/14, 43/14; A61K 31/47
US CL : 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 363

De conformidad con la Clasificación Internacional de Patentes (IPG) o de tanto clasificación nacional como IPC____

B. CAMPO DE BÚSQUEDA

Documentación mínima revisada (Sistema de clasificación seguido del símbolo de clasificación)

U:S: 546/157, 156. 155; 514/312; 544/60, *128*, 363

Documentación revisada, diferente a la documentación mínima, a tal punto que tales documentos se incluyen en el campo de búsqueda. }

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en caso de práctico, término de búsqueda utilizados)

•C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria°	Citación de un documento, con indicación, en caso de ser apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante a la petición No.
X	WO 01/28993 (MERCK & CO.INC) 26 de abril de 2001, (26.04.2001) documento completo	11,12, 13
P,X	US 2002/0107392 A1 (RENHOWE et al) 8 de agosto de 2002 (08.08.02) docuemnto completo	1-23
P,X	US 2002/0028018 A1 (RENHOWE et al) 6 de febrero de 2003 (06.03.02) docuemnto completo	1-23
P,X	US 2002/0103230 A1 (RENHOWE et al) 1 de agosto de 2002 (01.08.02) docuemnto completo	1-23

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del punto C.

☐ Miembros de familia de la patente se encuentran listados en el anexo

• Categorías especiales de los documentos citados:
'A' documento que define el estado del arte el cual no se considera de particular relevancia
'E' documento anterior pero publicado en o luego de la fecha de presentación internacional
"L" documento que puede generar dudas sobre la petición prioritaria o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especifique)
'O' documento referido a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio
'P' documento publicado con anterioridad a la fecha de presentación internacional pero posterior a la fecha prioritaria solicitada

•~P documento publicado luego de la fecha de presentación internacional o fecha prioritaria y que no este en conflicto con la aplicación, pero citadas a comprender el principio o teoria que reposa bajo la invención
"X" documento de particular relevancia; la invención solicitada no puede considerarse como novedad o no puede considerarse que envuelva un avance inventivo cuando el documento de toma por si solo
"Y" documento de particular relevancia. la invención solicitada no puede considerase que envuelva un avance inventivo cuando el documento es combinado con uno mas documentos similares, siendo tal combinación obvia para un individuo instruido en el arte.
'&' documento miembro de la misma familia de patente

Fecha de terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envio de la búsqueda internacional
28 de mayo de 2003 (28.05.2003)	12 de junio de 2003

Nombre y dirección de envio de correspondencia de ISA/US
Mail Stop PCT. Atn: ISA/US
Comisionado de patentes
P.O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Oficial Autorizado

Hong Liu

Teléfono: 703 308-1235

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

179

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –$N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –$N(aril)_2$, grupos –NH(heterociclil), grupos –$N(heterociclil)_2$, grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

Otras versiones de la invención, incluyen un tercer grupo de compuestos de Fórmula I explicados anteriormente con los sustitutos seleccionados de los siguientes:

Y es seleccionada de, -OH, SH, grupos alquilitio, grupos –OR^{10}, grupos -C(=O)-R^{11}, grupos –$NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, y grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos O, S, o NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, grupos –OR^{15}, grupos –NR^{16} R^{17}, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos –$C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -OH, grupos –OR^{19}, grupos –NR^{20} R^{21}, -SH, grupos –SR^{22}, grupos –$S(=O)R^{23}$, grupos –$S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos -$C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -NH_2, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de H, -OH; grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos

alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil) grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no

sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos,, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

En el tercer grupo de compuestos, al menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es seleccionado de grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituido o no sustituido, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos; grupos $-OR^{19}$ donde R^{19} es seleccionada de grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituido o no sustituido, grupos heterociclilalquil sustituidos

o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es seleccionado de grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos; grupos $-NR^{20}R^{21}$ donde R^{21} es seleccionado de grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos; o grupos $-C(=O)R^{25}$ donde R^{25} es seleccionado de H, -NH_2, grupos –

NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)(alquil), grupos –C(=O)N(heterociclil)(aril),grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

En otra versión, el presente invento contiene un compuesto de Fórmula I in donde los sustitutos descritos a continuación definen un cuarto grupo de compuestos:

Y es seleccionada de grupos –OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos aralquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos;

Z es seleccionado de grupos O, S, o NR^{14};

R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios,

secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, o grupos $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, grupos $-OR^{19}$, grupos $-NR^{20}R^{21}$, -SH, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupos $-S(=O)_2R^{24}$, -CN, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos $-C(=O)R^{25}$, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, -

NH_2, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril;

R^{10} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

R^{11} es seleccionado de H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos aquil sustituidos o no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)$_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), o grupos aril sustituidos o no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH_2, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos o no

sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos -C(=O)-heterociclil, grupos -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{15} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil

sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{16} y R^{20} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos;

R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos -$C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –$C(=O)N(alquil)_2$, grupos –$C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos heterociclilalquil, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –$C(=O)$-$N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)-N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos;

R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos $-N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos $-N(heterociclil)_2$, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril; y

R^{22} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

En el cuarto grupo de compuestos, al menos uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es un grupo $-OR^{15}$ y R^{15} es seleccionado de grupos heterociclilalquil, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituido o no sustituido, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, o (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos;

R^{14} es igual a H. y mas preferentemente en un grupo $-NR^{14}$.

Compuestos preferidos del cuarto grupo incluyen aquellos compuestos en donde Z es un grupo $-NR^{10}$, mas preferentemente donde R^{10} es H.

Y es preferentemente un grupo $-OR^{10}$, un grupo $-NR^{12}R^{13}$, o grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, o es más preferentemente un grupo $-NR^{12}R^{13}$ del primero, segundo, tercero o cuarto grupos de compuestos. En más compuestos preferidos del primer grupos, Y es un grupo $-NR^{12}R^{13}$ y R^{12} es H. En más compuestos preferidos del segundo y tercer grupos, Y es un grupo $-NR^{12}R^{13}$ y uno o dos de R^{12} y R^{13} son H.

Otros compuestos preferidos del primero, segundo y tercer grupos, incluyen aquellos donde Y es seleccionado de $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)$, grupos –NH(aril), grupos $-N(aril)_2$, $-NHNH_2$, $-NHN(CH_3)_2$, $-N(CH_3)NH(CH_3)$, grupos $-NH(CH_2)_mNH_2$, grupos $-NH(CH_2)_mNH(alquil)$, grupos $-NH(CH_2)_mN(alquil)_2$, grupos $-N(alquil)(CH_2)_mNH_2$, grupos $-N(alquil)(CH_2)_m$-NH(alquil), grupos $-N(alquil)(CH_2)_mN(alquil)_2$, grupos $-NH(CH_2)_m$(heterociclil), grupos $-N(alquil)(CH_2)_m$(heterociclil), grupos $-NH(CH_2)_mOH$, grupos $-NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, -NH(2-aminociclohexil), -NH(ciclohexil), $-NHOCH_3$, -NH(N-morfolinil), -NH(quinuclidil), especialmente –NH(quinuclid-3-il), o grupos donde R12 y R13 se unen para formar un anillo N-conteniendo 5 o 6 ramificados saturados sustituidos o no sustituidos donde m es un número entero oscilando entre 2 a 4 sonde 2, 3, o 4 y n es un número entero oscilando entre 0 a3 donde 0, 1, 2 o 3.

Más compuestos preferidos del primero, segundo o tercero también incluyen aquellos en donde Y es seleccionada de –NH(5-bencimidazolil), $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)$(4-imidazolil), $-NH(CH_2)$(3-imidazolil), $-NH(CH_2)$(4-piridil), $-NH(CH_2)$(2-piridil), $-NH(CH_2)$(3-piridil), $-NH(CH_2)$(2-tetrahidrofuranil), $-NH(CH_2)$(4-piperidinil), $-NH(CH_2)$(3-pipeidinil), $-NH(CH_2)_2$[2-(N-metilpirrolodinil)], $-NH(CH_2)_2$(2-pirrolidinil), $-NH(CH_2)$[2-(N-metilpirrolidinl)], $-NH(CH_2)$(2-pirrodinil), -NH3-piperidinil), o -NH(3-pirrolidinil).

Compuestos preferidos del primero, y segundo grupos incluyen aquellos compuestos donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8, son todos H. Otros compuestos preferidos del primero, segundo, tercero y cuarto grupo incluyen aquellos donde R^1 es seleccionado de H, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil-, heterociclil-, o aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil- o aril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos diarilalminoalcoxi sustituidos o no sustituidos; Otros compuestos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos incluyen aquellos donde R^1 es seleccionado de F, Cl, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil-, heterociclil-, o aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, alquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos diarilalminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos. Ejemplos particulares incluyen: $-OCH_3$, $-CH_2CH_2$(N-morfolinil), -N-morfolinil, -N-cis-dialquilmorfolinil, -N-(4-alquil)piperazinil, grupos $-OCH_2CH_2N(alquil)_2$, grupos $-OCH_2CH_2NH(alquil)$, $-OCH_2CH_2NH_2$, grupos $-OCH_2CH_2NH(aril)$, grupos $-OCH_2CH_2NH(aril)_2$, grupos $-OCH_2CH_2NH(alquil)(aril)$, grupos alcoxi, -O(4-piperidinil), grupos –O[4-(1-alquil)piperidinil], grupos –O[3-(1-alquil)pipeidinil], grupos –O[3-quiniclidil], $-OCH_2$(2-piridin), $-OCH_2$(4-piridil), -O(3-pirrolidin), o grupos –O[3-(1-alquil)pirrolidin].

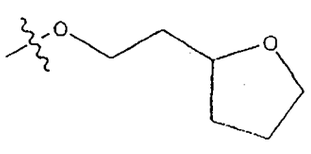
Otros compuestos preferidos de los primeros, segundos, terceros o cuarto grupos incluyen aquellos in donde R^2 es seleccionado de F, Cl, $-NO_2$, $-OCH_3$, N-morfolinil, -N-cis-dialquilmorfolinil, -N-(4-alquil)piperazinil, o $-OCH_2$(2-piridil). Otros compuestos preferidos d los primeros, segundos, terceros y cuartos grupos incluyen aquellos donde R^2 es seleccionada de H, F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclilalkoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos. De igual manera otros compuestos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos incluyen aquellos donde R^2 es seleccionada de F, Cl, $-NO_2$, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alqui-, heterociclil-, y aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquil- y diaril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil- y aril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos dialquil- y diaril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos alquilarilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos.

Más compuestos preferidos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos incluyen aquellos donde R^6 es un grupos alquil conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono. En otros compuestos preferidos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos, R^7 es un grupo alquil conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono. Más allá, compuestos preferidos del grupo cuarto son aquellos en donde R^6 o R^7 es un grupo $-OR^{19}$ y R^{19} es un grupos alquil, un grupo aril, un grupo heterociclil y un grupo heterociclilalquil.

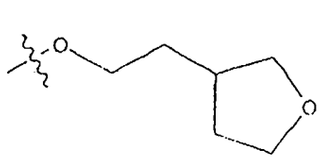
Otro grupo de compuestos del primero, segundo, tercero cuarto grupos, R^6 o R^7 es un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil) y q es 0, 1, 2, 3, o 4, mas preferentemente donde el grupo heterociclil del grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil) es un heterociclo seleccionado de morfolina sustituidos o no sustituidos, piperazina sustituidos o no sustituidos, piperidina sustituidos o no sustituidos, pirrolidina sustituidos o no sustituidos, pirrol sustituidos o no sustituidos,

imidazola sustituidos o no sustituidos, pirazol sustituidos o no sustituidos, 1,2,3-triazol sustituidos o no sustituidos, 1,2,4-triazol sustituidos o no sustituidos, tetrazol sustituidos o no sustituidos, tiomorfolina sustituidos o no sustituidos, homopiperazina sustituidos o no sustituidos, oxazolidin-2-ona sustituidos o no sustituidos ,pirrolidin-2-ona sustituidos o no sustituidos, piridina sustituidos o no sustituidos, oxazol sustituidos o no sustituidos, isoxazol sustituidos o no sustituidos, tiazola sustituidos o no sustituidos, isotiazol sustituidos o no sustituidos, furan sustituidos o no sustituidos, tiofeno sustituidos o no sustituidos, tetrahidrofuran sustituidos o no sustituidos, tetrahidrotiophene sustituidos o no sustituidos, bencimidazol sustituidos o no sustituidos, benzoxazole sustituidos o no sustituidos, o benzotiazole sustituidos o no sustituidos.

Los grupos que incluyen grupos heterocicl, el heterociclil pueden ir unidos de varias maneras. Por ejemplo, en el grupo $-OCH_2-(CH_2)_q$(heterociclil), el grupo heterociclil puede estar enlazado con un carbono metileno del grupo $-OCH_2(CH_2)_q$ y del grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil) por varios anillos miembros. A manera de ejemplo no limitante, donde q es 1 y el grupo heterociclil es grupo tetrahidrofuran, el grupo puede ser representado por la fórmula grupo $-OCH_2CH_2-$(tetrahidrofuranil) donde corresponde a las siguientes dos Estructuras:



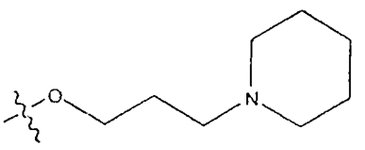
III



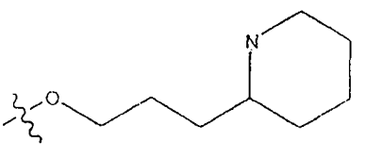
IV

donde la Estructura III representa el grupo que es referido como grupos $-OCH_2CH_2$(2-tetrahidrofuranil) y Estructura IV representa el grupo referido como grupos $-OCH_2CH_2$(3-

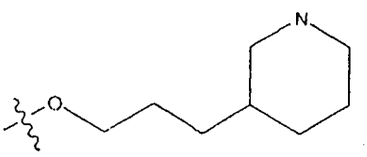
tetrahidrofuranil). Cuando el grupo heterociclil es un heterocicle N-contenido, como, pero no limitado a, piperidina, piperzina, morfolina, o pirrodilina, el heterociclo se puede enlazar al carbono metileno por medio de un anillo de átomo de carbono o por medio de un átomo de nitrógeno en el anillo heterociclo conteniendo -N. Estos dos son preferidos. Donde el grupo heterociclil es una piperidina y q es 2 para un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil), las siguientes Estructuras son posibles y preferidas:



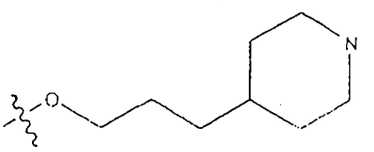
V



VI

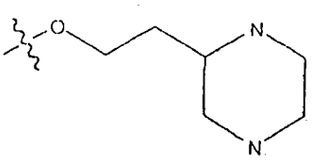


VII

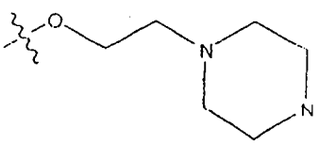


VIII

La Estructura V es un ejemplo de $-O(CH_2)_3$(N-piperidinil) o grupos $-O(CH_2)_3$(1-piperidinil). La Estructura VI es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_3$.(2-piperidinil). La Estructura VII es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_3$(3-piperidinil). La Estructura VIII es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_3$(4-piperidinil). Donde el grupo heterociclil es una piperazina y q es 1 para un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil), la siguiente Estructura es posible y preferida:

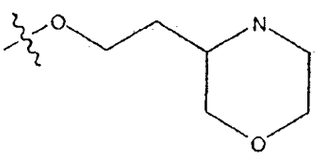


IX

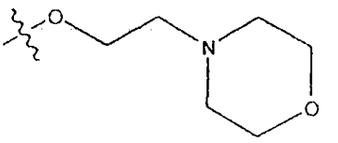


X

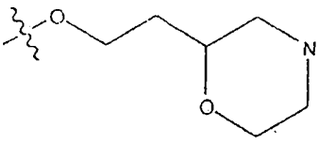
La Estructura IX es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_2$(2-piperazinil), y la Estructura X es un ejemplo de $-O(CH_2)_2$(1-piperazinil), o grupos $-O(CH_2)_2$(N-piperazinil). Donde el grupo heterociclil es una morfolina y q es 1. Para un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil), la siguiente Estructura es posible y preferida:



XI



XII



XIII

La Estructura XI es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_2$(3-morfolinil), La Estructura XII es un ejemplo de $-O(CH_2)_2$(4-morfolinil) o grupos $-O(CH_2)_2$(N-morfolinil), y la Estructura XIII es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_2$(2-morfolinil). Se observará que donde el grupo es una pirrolidina y q es 1 la Estructura disponible incluye grupos $-O(CH_2)_2$(1-pirrolidinil) o grupos $-O(CH_2)_2$(N-pirrolidinil), grupos $-O(CH_2)_2$(2-pirrodinilil), y grupos $-O(CH_2)_2$(3-pirronidinil).

Otro compuesto preferido del primero, segundo, tercero, y cuarto grupos incluye aquellos en donde al menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es un grupo heterociclil sustituido o no sustituido, mas específicamente un grupo heterociclil sustituido o no sustituido compuesto de al menos un átomo de O o N, aún mas particularmente un grupo heterociclil sustituido o no sustituido seleccionado de morfolina, piperzina, piperidina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pirrolidina, pirrazola, pirrol, tiomorfolina, tiomorfolina en donde el átomo S del grupo tiomorfolina es enlazado a uno o mas átomos O, homopiperazina, bencimidazol, oxazolidin-2-

ona, pirrolidin-2-ona, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazola, tiofeno, furan, piran, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, o piridina.

Otros compuestos preferidos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos incluyen aquellos en donde al menos uno de R^{19} o R^{21} es seleccionado de grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos,grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, incluyendo: grupos $-CH_2(CH_2)_pNH_2$, grupos $-CH_2(CH_2)_pNH(alquil)$, grupos $-CH_2(CH_2)_pNH(aril)$, grupos $-CH_2(CH_2)_pN(alquil)_2$, grupos $-CH_2(CH_2)_pN(aril)_2$, grupos $-CH_2(CH_2)_pN(alquil)(aril)$, grupos $-CH_2(CH_2)_p(heterociclil)$, donde en p es un número entero oscilando entre 0 y 4 y el grupo heterociclil del grupo $-CH_2(CH_2)_p(heterociclil)$, es un heterociclo conteniendo - N seleccionado de morfolina sustituido o no sustituido, pirrolidina sustituido o no sustituido, piperazina sustituido o no sustituido, piperidina sustituido o no sustituido, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituido o no sustituido, homopiperazina sustituido o no sustituido, oxazolidin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituido o no sustituido, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, triazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, bencimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.

Otros compuestos preferidos del primero, segundo, tercero y cuarto grupos incluyen aquellos en donde al menos uno de R^{21} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o

no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos –N(alquil)$_2$, grupos -NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos -NH(heterociclil), , grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos -N(heterociclil)(aril), grupos –N(heterociclil)$_2$, o heterociclos N-contenidos. En dichos compuestos, los heterociclos N-contenidos están enlazados a un carbono carbonil del grupo -C(=O)-R^{25} por medio de uno u otro átomo de nitrógeno o átomo de carbono en el anillo de heterociclos conteniendo –N . En mas de dichos compuestos preferidos que se proveen heterociclo conteniendo –N del grupo R^{25} es seleccionado de morfolina sustituido o no sustituido, pirrolidina sustituido o no sustituido, piperazina sustituido o no sustituido, piperidina sustituido o no sustituido, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituido o no sustituido, homopiperazina sustituido o no sustituido, oxazolidin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituido o no sustituido, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, triazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, bencimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.

Compuestos preferidos de acuerdo con el primero, tercero y cuarto grupos de compuestos son también aquellos donde R^9 es H.

Compuestos preferidos del cuarto grupo incluyen aquellos en donde R^1 es un grupo –OR^{15} y R^{15} es seleccionado de grupos heterociclilalquil, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos

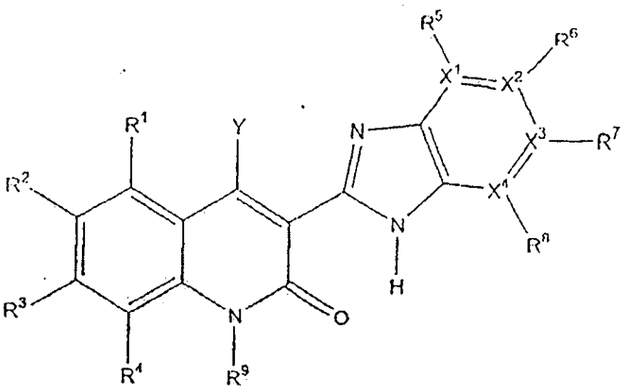
o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituido o no sustituido, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, o (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos.

El invento provee un método para tratamiento del cáncer, conteniendo la administración a un paciente del compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. El compuesto de Fórmula I puede ser seleccionado de uno de cuatro grupos o versiones de los grupos.

El invento provee el uso del compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. El compuesto de Fórmula I puede ser seleccionado de uno de cuatro grupos o versiones de los grupos.

El invento provee medicamentos que incluyen el compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. El invento provee adicionalmente el uso de dichos medicamentos. El compuesto de Fórmula I puede ser seleccionado de uno de cuatro grupos o versiones de los grupos.

Otros inhibidores de VEGF-RTK particularmente preferidos son compuestos con Estructura II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero. La Estructura II tiene la siguiente fórmula:



II

En compuesto con Estructura II,

Y es seleccionada de H, -OH, grupos $-OR^{10}$, SH, grupos $-SR^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos $-C(=O)-R1^4$, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos aralquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos.

En compuestos preferidos de Estructura II,

Y es seleccionada de H, -OH, grupos $-OR^{9}$, grupos $-NR^{11}R^{12}$. más preferentemente, Y es un grupos $-NR^{11}R^{12}$. Aún más preferentemente, grupos $-NR^{11}R^{12}$ y tanto R^{11} y R^{12} son

hidrógenos. En otros grupos de compuestos preferidos con Estructura II, Y es seleccionada de $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, grupos –NH(aril), grupos $-N(aril)_2$, $-NHNH_2$, $-NHN(CH_3)_2$, $-N(CH_3)NH(CH_3)$, grupos $-NH(CH_2)_mNH_2$, grupos $-NH(CH_2)_mNH(alquil)$, grupos $-NH(CH_2)_mN(alquil)_2$, grupos $-N(alquil)(CH_2)_mNH_2$, grupos $-N(alquil)(CH_2)_m$-NH(alquil), grupos $-N(alquil)(CH_2)_mN(alquil)_2$, grupos $-NH(CH_2)_n$(heterociclil), grupos –N(alquil)[$(CH_2)_n$(heterociclil)], grupos $-NH(CH_2)_mOH$, grupos $-NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, -NH(2-aminociclohexil), -NH(ciclohexil), $-NHOCH_3$, -NH(N-morfolinil), -NH(quinuclidil), especialmente –NH(quinuclid-3-il), o grupos donde R^{11} y R^{12} se unen para formar un anillo miembro conteniendo - N saturado 5 o 6 sustituidos o no sustituidos, donde m es 2, 3, o 4 y n es 0, 1, 2, o 3. Aún mas compuestos preferidos de este tipo son aquellos en donde Y es seleccionada de –NH(5-bencimidazolil), $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)$(4-imidazolil), $-NH(CH_2)$(3-imidazolil), $-NH(CH_2)$(4-piridil), $-NH(CH_2)$(2-piridil), $-NH(CH_2)$(3-piridil), $-NH(CH_2)$(2-tetrahidrofuranil), $-NH(CH_2)$(4-piperidinil), $-NH(CH_2)$(3-piperidinil), $-NH(CH_2)_2$[2-(N-metil-pirrolodinil)], $-NH(CH_2)_2$(2-pirrolidinil), $-NH(CH_2)$[2-(N-metilpirrolidinil)], $-NH(CH_2)$(2-pirrolidinil), -NH(3-piperidinil), o -NH(3-pirrolidinil).

En los compuestos de Estructura II, X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados de C o N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N. En unos compuestos preferidos de Estructura II, X^1 es N, R^5 está ausente o H, y X^2, X^3 y X^4 son todos C. En otros compuestos preferidos de Estructura II, X^2 es N, R^6 está ausente o H, y X^1, X^3 y X^4 son C. En otros compuestos preferidos de Estructura II, X^3 es N, R^7 está ausente o H, y X^1, X^2 y X^4 son C. En otros compuestos preferidos de Estructura II, X^4 es N, R^8 está ausente o H, y X^1, X^2 y X^3 son C.

En compuestos de Estructura II, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, grupos

$-OR^{15}$, grupos $-NR^{16}R^{17}$, grupos $-C(=O)R^{18}$, -SH, grupos $-SR^{19}$, grupos $-S(=O)R^{20}$, grupos $-S(=O)_2R^{21}$, grupos aminidil sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos alquenil sustituidos o no sustituidos, grupos alquinil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos. En compuestos de Estructura II, R^5 está ausente o es H si X^1 es N, R^6 está ausente o es H si X^2 es N, R^7 está ausente o es H si X^3 es N, y R^8 está ausente o es H si X^4 es N.

Algunos compuestos preferidos de Estructura II donde al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 es un grupo heterociclil sustituido o no sustituido, y, en una versiones mas particulares, un grupo heterociclil sustituido o no sustituido seleccionado de morfolina, piperzina, piperidina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pirrolidina, pirrazola, pirrol, tiomorfolina, homopiperazina, bencimidazol, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazola, tiofeno, furan, piran, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, o piridina.

Otros compuestos preferidos con Estructura II son aquellos en donde R^1, R^2, R^3, y R^4 son H. En unas versiones preferidas R^1 es seleccionado de H, grupos alcoxi sustituidos o

no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil-, heterociclil-, o aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil- o aril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos diarilalminoalcoxi sustituidos o no sustituidos. En otros compuestos preferidos, R^1 es seleccionado de F, Cl, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil-, heterociclil-, o aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalcoxi sustitutitos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos diarilalminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos (alquil)(aril)aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos. Ejemplos particulares incluyen: $-OCH_3$, $-CH_2CH_2$(N-morfolinil), -N-morfolinil, -N-cis-dimetilmorfolinil, -N-(4-alquil)piperazinil, grupos $-OCH_2CH_2N(alquil)_2$, grupos $-OCH_2CH_2NH(alquil)$, $-OCH_2CH_2NH_2$, grupos $-OCH_2CH_2NH(aril)$, grupos $-OCH_2CH_2NH(aril)_2$, grupos alcoxi, grupos $-OCH_2CH_2NH(alquil)(aril)$, -O(4-piperidinil), grupos –O[4-(1-alquil)piperidinil], grupos –O[3-(1-alquil)pipeidinil], grupos –O[3-quinuclidil], $-OCH_2$(2-piridin), $-OCH_2$(4-piridil), -O(3-pirrolidin), grupos –O[3-(1-alquil)pirrolidin], u otro grupos –O(heterociclil) no listados en este párrafo.

En otros compuestos de Estructura II, R^2 es seleccionado de F, Cl, $-NO_2$, $-OCH_3$, -N-morfolinil, -N-cis-dimetilmorfolinil, -N-(4-alquil)piperazinil, o $-OCH_2$(2-piridil). En otro

compuesto de Estructura II, R^2 es seleccionado de F, Cl, $-NO_2$, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos. En otros compuestos de Estructura II incluyendo aquellos donde R^2 es seleccionado de F, Cl, $-NO_2$, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil-, heterociclil-, y aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquil- y diaril-alminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquil- aril-aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquil- y diaril-alminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos alquilarilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos.

En unos compuestos preferidos con Estructura II, al menos dos de X^1, X^2, X^3, y X^4, son C y los sustitutos correspondientes R^5, R^6, R^7, y R^8 son hidrógeno, y al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4, son N. En otros compuestos preferidos de Estructura II, tres de R^5, R^6, R^7, y R^8 son hidrógeno, y al menos uno de X^1, X^2, X^3, y X^4, son N. En otros compuestos de Estructura II, R^5, R^6, R^7, y R^8 son grupo alquil como aquellos que tienen uno o cuatro átomos de carbono. En otros compuestos de Estructura II, R^6, o R^7 es un grupo–OR_{14}, y R^{14} es un alquil, aril, heterociclil o grupo heterociclilalquil. En más compuestos de Estructura II, R^6, o R^7 es un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil) y q es 0, 1, 2, 3, o 4. En más compuestos de Estructura II, R^6, o R^7 es un $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil), el grupo heterociclil del grupo $-OCH_2(CH_2)_n$(heterociclil) es un heterociclo seleccionado de morfolina sustituido o no sustituido, pirrolidina sustituido o no sustituido, piperazina sustituido o no sustituido, piperidina sustituido o no sustituido, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituido o no sustituido en donde el átomo S del grupo

tiomorfolina es enlazado a uno o mas átomos de O, homopiperazina sustituido o no sustituido, oxazolidin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituido o no sustituido, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, triazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, furan sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido, tetrahidrofuran sustituido o no sustituido, tetrahidrotiofeno sustituido o no sustituido, bencimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.

En compuestos de Estructura II, R^9 es seleccionado de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos,, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, o grupos –C(=O)-aril; Uno grupo particular de compuestos preferidos de Estructura II son aquellos donde R^9 es hidrógeno.

En compuestos de Estructura II, R^{10} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $-N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos $-N(aril)_2$, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), o grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil);

En compuestos de Estructura II, R^{11} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y son independientemente seleccionados de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos donde en cambio R^{12} es seleccionado de H. grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos.

En compuestos de Estructura II, R^{13} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos arilamino sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)amino sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $-C(=O)N(alquil)_2$, grupos $-C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos -C(=O)-heterociclil, grupos -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos $-C(=O)-N(heterociclil)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos. R^{12} y R^{13} puede estar

unido para formar un anillo conteniendo –N en los miembros saturados o insaturados 5 a 7 sustituidos o no sustituidos.

En compuestos de Estructura II, R^{14} es seleccionado de H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $–N(alquil)_2$, grupos $–N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos aquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos –NH(heterociclil), grupos $–N(heterociclil)_2$, grupos –N(alquil)(heterociclil), o grupos –N(aril)(heterociclil).

En compuestos de Estructura II, R^{15} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, $-C(=O)NH_2$, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos $–C(=O)N(alquil)_2$, grupos $–C(=O)N(aril)_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos.

En compuestos de Estructura II, R^{16} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no

sustituidos, donde R^{17} es seleccionado de H, grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, -C(=O)NH_2, grupos –C(=O)NH(alquil), grupos –C(=O)NH(aril), grupos –C(=O)N(alquil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(aril), grupos –C(=O)O-alquil, grupos -C(=O)O-aril, grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquil sustituidos o no sustituidos, grupos -C(=O)-heterociclil, grupos -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(alquil)(heterociclil), grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquil sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquil sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquil sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, o grupos $-NH_2$. R^{16} y R^{17} pueden estar unido para formar un anillo conteniendo –N en los miembros saturados o insaturados 5 a 7 sustituidos o no sustituidos.

Finalmente un compuesto de Estructura II, R^{18}, R^{20} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos aquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil

sustituidos o no sustituidos, -NHOH, grupos –N(alquil)OH, grupos –N(aril)OH, grupos –N(alquil)O-alquil, grupos –N(aril)O-alquil, grupos –N(alquil)O-aril, o grupos –N(aril)O-aril.

Compuestos con la Estructura II puede incluir aquellos donde R^{18} es seleccionado de grupos alquil sustituidos o no sustituidos, grupos aril sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$, grupos –NH(alquil), grupos -NH(aril), grupos $–N(alquil)_2$, grupos $–N(aril)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos –N(heterociclil)(aril), grupos $–N(heterociclil)_2$, o heterociclos N-contenidos, y los heterociclos N-contenidos se enlazan a un carbonil carbono del grupo $–C(=O)-R^{18}$ por medio de átomos de nitrógeno o átomos de carbono en un anillo de heterociclos N-contenidos. Aún mas compuestos preferidos en donde R^{18} es un heterociclo N-contenido, y el heterociclo conteniendo - N del grupo R^{18} seleccionado de morfolina sustituido o no sustituido, pirrolidina sustituido o no sustituido, piperazina sustituido o no sustituido, piperidina sustituido o no sustituido, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituido o no sustituido, homopiperazina sustituido o no sustituido, oxazolidin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituido o no sustituido, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, triazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, bencimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.

Otros compuestos preferidos con Estructura II se proveen en donde R^{15} o R^{17} es seleccionado de grupos aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos diarilalminoalquil sustituidos o no

sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, incluyendo: grupos $-CH_2(CH_2)_pNH_2$, grupos $-CH_2(CH_2)_pNH(alquil)$, grupos $-CH_2(CH_2)_pNH(aril)$, grupos $-CH_2(CH_2)_pN(alquil)_2$, grupos $-CH_2(CH_2)_pN(aril)_2$, grupos $-CH_2(CH_2)_pN(alquil)(aril)$, o grupos $-CH_2(CH_2)_p(heterociclil)$, donde en p es un número entero oscilando entre 0 y 4 y el grupo heterociclil del grupo $-CH_2(CH_2)_p(heterociclil)$, es un heterociclo conteniendo -N seleccionado de morfolina sustituido o no sustituido, pirrolidina sustituido o no sustituido, piperazina sustituido o no sustituido, piperidina sustituido o no sustituido, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituido o no sustituido, homopiperazina sustituido o no sustituido, oxazolidin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituido o no sustituido, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, triazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, bencimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.

El invento provee un método para tratamiento del cáncer, conteniendo la administración a un paciente del compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.

El invento provee el uso del compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11.

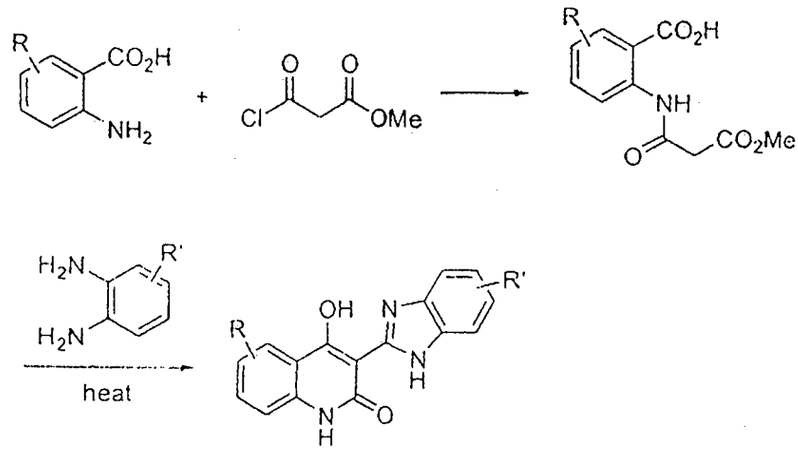
El invento provee medicamentos que incluyen el compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. El invento provee además el uso de dichos medicamentos.

Los compuestos de Estructura I están sintetizados de simples moléculas comenzadas como se muestra en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de Estructura I son generalmente preparados usando benceno sustituido con grupos nitrilo o ácido carboxilico en adición a otros grupos opcionales.

Los compuestos de Estructura I están sintetizados de simples moléculas comenzadas como se muestra en el Esquema 1-4 y se ejemplifica en los ejemplos. Como se demuestra en el Esquema 1, compuestos de la Estructura I pueden generalmente prepararse usando compuestos aromáticos sustituidos con aminas y grupos ácido carboxilico.

Esquema 1.

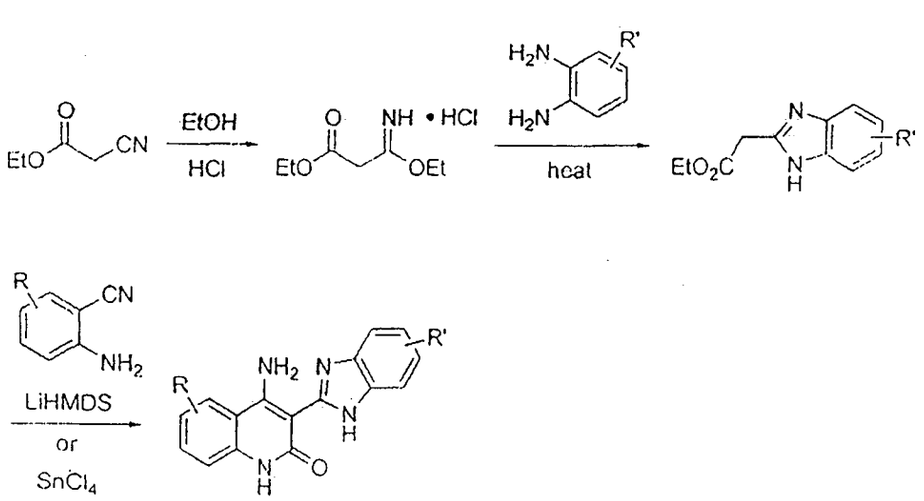


Como se muestra en el Esquema 1, un compuesto aromático sustituido como lo es ácido 2-aminobenzóico, que puede producir una reacción con un haluro acilo como metil 2-(clorocarbonil)acetato para producir una amida que producirá una reacción con 1,2-

diaminobenceno sustituidos o no sustituidos. El producto resultante es un compuesto 4-hidroxi-sustituido de Estructura I. Una persona conocedora del tema reconocerá que el procedimiento establecido en el Esquema 1 puede ser modificado para producir varios compuestos.

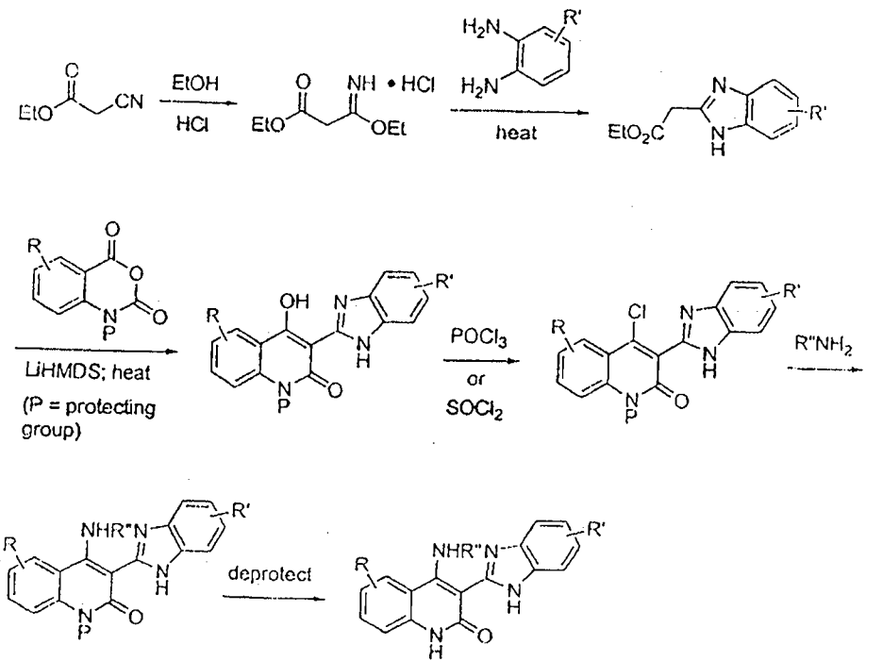
El método para preparar compuestos 4-amino sustituidos de la Estructura I se muestra en el Esquema 2. Como se muestra en el Esquema 2, compuestos aromáticos sustituidos con grupos amina y nitrilo se pueden usar para sintetizar compuestos 4-amino sustituidos de Estructura I. Un compuesto como etil 2-cianoacetato puede producir una reacción con etanol para producir etil 3-etoxi-3-iminopropanoate hidrocloruro. Reacciones subsecuentes con 1,2-penilenediamina sustituido o no sustituido proveen etil 2-bencimidazol-2-ilacetato sustituidos o no sustituidos. Reacciones etil 2-bencimidazol-2-ilacetato sustituidos o no sustituidos con un compuesto aromático con un grupo amina y nitrilo como 2-aminobenzonitrilo con una base como litio bis(trimetilsilil)amida o un ácido Lewis como tetracloruro de estaño, proveen un compuesto sustituto 4-amino sustituido o no sustituido de la Estructura I.

Esquema 2.



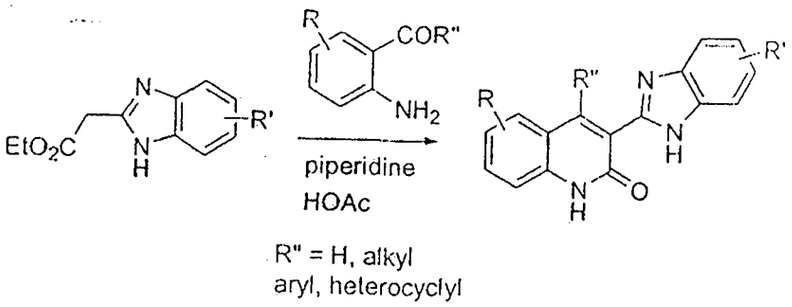
El Esquema 3 ilustra una ruta sintética general que facilita la síntesis de compuestos 4-dialquilamil y 4-alquilamino de la Estructura I. Una inspección del Esquema 3 nos muestra que compuestos 4-hidroxi sustituido de la Estructura I se pueden convertir en un derivado 4-cloro con una reacción con fósforo oxicloruro o tionil cloruro. Derivado 4-cloro puede tener una reacción con un alquilamina o dialquilamina para producir el correspondiente derivado 4-alquilamino o 4-dialquilamil. La desprotección lleva, al final, a los compuestos 4-alquilamino o 4-dialquilamino de la Estructura I. Otros grupos que tienen reacción con derivados 4-cloro de esta manera incluyen, pero no se limitan a, ROH, RSH, y CuCN.

Esquema 3.



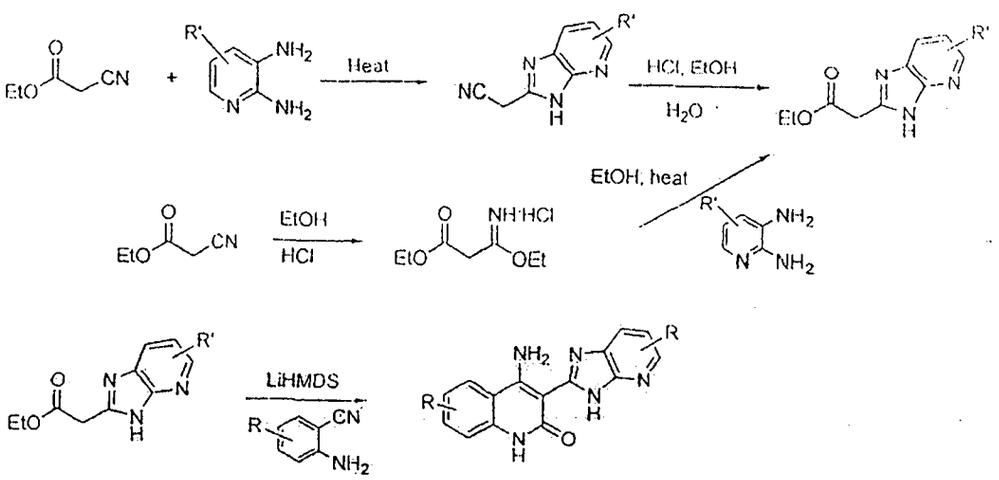
Como se muestra en el Esquema 4, la síntesis de los compuestos de la Estructura I teniendo a H, grupo alquil, grupo aril, o grupo heterociclil en la 4-posición se puede realizar usando 2-bencimidazol-2-ilacetato sustituido o no sustituido preparado como se demuestra en Esquemas 2 y 3.

Esquema 4.



Diaminas heteroaromáticas pueden ser usadas como precursores de compuestos de Estructura II. La síntesis de compuestos de Estructura II donde Y = NH_2 es mostrada en el Esquema 5.

Esquema 5.



Un compuesto como etil cianoacetato puede ser condensado con un heterociclo sustituido o no sustituido conteniendo dos grupos orto amino como 1,2-diaminopiridina para obtener 2-imidazol-[5,4-b]-piridin-2-iletanenitrilo sustituido o no sustituido, y donde a continuación puede ser hidrolizado en un medio acído para proveer etil 2-imidazol-[5,4-b]piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituido. Como una ruta alternativa, etil 2-imidazol-[5,4-b]-piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituido puede ser obtenido por un compuesto como

como sal hidrocloruro de 3-etoxi-iminopropanoato y un 1,2-diaminopiridin sustituido o no sustituido. La reacción de etil 2-imidazol[5,4-b]piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituidocon un compuesto aromático teniendo un grupo amina y nitrilo como 2-aminobenzonitrilo sustituido o no sustituido con una base como litio bis(trimetilsilil)amida provee un compuesto sustituido o no sustituido de Estructura II.

El presente invento también provee la composición que puede ser preparada mezclando uno o más compuestos de la invención, o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptados de ellos con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o parecidos, para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de VEGF-RTK, mas particularmente la angiogénesis asociada con el cáncer. Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad de uno o mas compuestos de la invención que de como resultado el mejoramiento de los síntomas del trastorno. La composición farmacéutica del presente invento puede ser manufacturada por métodos bien conocidos en el área como granulado convencional, mezcla, disolución, encapsularización, liofilización, emulsificación o proceso de "levigating", entre otros. La composición puede estar en la forma de, por ejemplo, gránulos, en polvo, tabletas, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, elixires, suspensiones o soluciones. La composición puede ser formulada por varias rutas de administración, por ejemplo, administración oral, administración transmucosal, administración rectal o administración subcutánea y también inyección intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventicular. El compuesto o compuestos de este invento también puede ser administrado de una forma local sobre una forma sistemática, como inyección, como una formulación sostenida. Las siguientes formas de dosificación son dadas como ejemplo y no deben ser tomadas como limitantes del presente invento.

Para administración oral, bucal, y sublingual, en polvo, suspensión, gránulos, tabletas, pastillas, cápsulas, cápsulas gel y "caplets"son aceptables como sólidas formas de dosificación. Estas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando uno o mas componentes de este invento, o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptadas en el presente invento, con al menos un aditivo o excipiente como almidón u otros aditivos. Otros aditivos o excipientes apropiados son sacarosa, lactosa, azúcar celulosa, manitol, maltitol, dextran, sorbitol, almidón, agar, alginatos, chitinos, chitosanes, pectinas, goma tragacant, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseinas, albuminas, polímeros o glicerinas sintéticas o semisinténticas, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, formas de dosificación oral pueden obtener otros ingredientes para asistir en la administración, como un diluyente inactivo, o lubricante como estearato de magnesio, o preservativos como paraben o ácido sórbico, o antioxidantes como ácido ascórbico, tocoferol o cisteina, un agente desintegrante, enlazantes, espesores, edulcorantes, "buffers", agentes saborizantes, o agentes perfumatizantes. Adicionalmente, colorantes o pigmentos pueden ser adicionados para identificarlos. Tabletas y pastillas pueden ser tratadas con materiales de revestimiento apropiados en el medio.

Formas de dosificación líquida para la administración oral pueden estar en forma farmacéuticamente aceptadas como emulsiones, jarabes, elíxires, suspensiones, "slurries", y soluciones que pueden contener diluyentes inactivos, como el agua. Formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas como suspensiones líquidas o soluciones usando líquidos estériles como, pero no limitados a, un aceite, agua, un alcohol, y una combinación de estos. Surfactantes, agentes suspendidos, agentes emulsificadores, pueden ser añadidos por administración oral o parenteral.

Como dicho anteriormente, las suspensiones pueden incluir aceites. Estos aceites incluyen, pero no se limitan a, aceites de maní, aceites de ajonjolí, aceites de semillas de algodón, aceite de maíz y, aceite de oliva. La preparación de la suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos como etil oleato, isopropil miristato, ácidos grasos glicéridos y ácidos grasos glicéridos acetilados. Formulaciones de la suspensión pueden incluir alcoholes, como, pero no limitados a etanol, alcohol isopropilico, alcohol hexadecilico, glicerol y propilen glicol. Los ésteres como, pero no limitados a, polietilenglicol), hidrocarburos de petróleo, aceites minerales y petrolatum; y agua también puede ser usada en formulación de suspensiones.

Para la administración nasal, las formulaciones farmacéuticas pueden contener spray o aerosoles y solventes apropiados y, opcionalmente otros compuestos como, pero no limitados a, estabilizadores, agentes antimicrobiales, antioxidantes, modificadores de pH, surfactantes, modificadores de biodisponibilidad y una combinación de estos. Un propulsor de una formulación en aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono, o un hidrocarburo basado en solventes de baja ebullición. El compuesto o compuestos del presente invento están convenientemente repartidos en la presentación de aerosoles spray de un nebulizador o algo parecido.

La dosificación en forma inyectada generalmente incluye suspensiones acuosas o suspensiones aceitosas que pueden ser preparadas usando dispersantes adecuados o agentes unificadores y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en una fase de solución o en una forma de suspensión que es preparada con un solvente o diluyente. Vehículos o solventes aceptables incluyen agua ésterilizada, solución Ringe, o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, aceites estériles pueden ser empleados como

solventes o agentes de suspensión. Preferiblemente, el aceite o el ácido graso es no volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos mono-, di- o tri-glicéridos.

Para inyecciónes, las formulaciones farmacéuticas pueden ser un polvo conveniente para la mezcla con una solución apropiada como fue descrita anteriormente. Ejemplos de esto incluyen, pero no se limitan a, unos polvos helados secos, rotarios secos o spray secos, polvos amorfos, gránulos precipitados o particulados. Para inyección, las formulaciones pueden, opcionalmente, contener estabilizadores, modificadores de pH, surfactantes, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden ser formulados por administración parental por medio de inyección como por inyección bolo o difusión continua. Una forma de unidad de dosificación por inyección pueden ser ampolletas o en contenedores multidosis.

La administración rectal, de formulaciones farmacéuticas puede ser en forma de supositorios, un ungüento, un enema, una tableta o una crema para liberar los compuestos del intestino, la flexura sigmoidea y/o el recto. Supositorios rectales son preparados al mezclar uno o mas compuestos del presente invento, o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptados del compuesto, con vehículos aceptados, por ejemplo, mantequilla de cocoa o polietilen glicol, que se presentan en una fase sólida a temperaturas de almacenamiento normales y presentes en una fase líquida a esas temperaturas apropiadas para liberar la droga dentro del cuerpo, como en el recto. Los aceites también pueden ser usados en la preparación de formulaciones de tipo gelatina suave y supositorios. Agua, salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y gliceroles pueden ser utilizados en la preparación de formulaciones de suspensión que pueden contener agentes de suspensión como pectinas, carbómeros, metil celulosa, hidroxipropil celulosa o carboximetil celulosa, y también amortiguadores y preservativos.

Además de aquellas formas de dosificación representativa descritas anteriormente, excipientes y abastecedores aceptados farmacéuticamente son generalmente conocidos a aquellos especializados en el tema y están entonces incluidos en el presente invento. Dichos excipientes y abastecedores están descritos, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), que ha sido incorporado en este documento como referencia.

La formulación de la invención puede ser designada para ser activa por corto tiempo, rápidamente liberado, y largamente activa, y sostenidamente liberada como se describe a continuación incluyendo las formulaciones farmacéuticas por liberación controlada o por liberación lenta.

La presente composición también incluye, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o puede ser administrada en una forma de liberación extendida para proveer un almacenamiento prolongado y/o un efecto de dación. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas se pueden comprimir en bodoques o cilindros e implantados intramuscularmente o subcutáneamente como depósito de inyecciones o implantes, como "stents". Dichos implantes pueden emplear materiales injertos no conocidos como silicios y polímeros biodegradables.

Dosificaciones específicas pueden ser ajustadas dependiendo de las condiciones de la enfermedad, la edad, el peso corporal, condiciones generales de salud, sexo y dieta del sujeto, intervalos de dosificación, rutas de administración, proporción de excreción, y combinación de drogas. Alguna de las formas de dosificación mencionadas anteriormente conteniendo cantidades efectivas estan bien dentro de los límites de la experimentación rutinaria y como consecuencia, dentro del alcance del presente invento.

Una dosis terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la ruta de administración y la forma de dosificación. El compuesto o compuestos preferidos de la presente invención es una formulación que exhibe un índice terapéutico alto. El índice terapéutico es la proporción de la dosificación entre efectos tóxicos y terapéuticos que se pueden expresar en la proporción entre LD_{50} y ED_{50}. El LD_{50} letal para el 50% de la población y el ED_{50} es la dosificación terapéuticamente resultante del 50% de la población. El LD_{50} y ED_{50}.son determinados por unos procedimientos de estandarización farmacëutica en cultivos de células animales o en animales de experimentos.

El "tratamiento" dentro del contexto del presente invento, significa un alivio de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno o la detención del progreso o empeoramiento de los síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto del tratamiento de un paciente con necesidad de un inhibidor de BGF-RTK, un tratamiento exitoso puede incluir una reducción en la proliferación de los capilares que alimentan un tumor o los tejidos enfermos, una alivio de los síntomas relacionados con el crecimiento cancerígeno o tumor, proliferación de capilares, o tejido enfermo, un alto en la proliferación de capilares, o un alto en la progresión de una enfermedad como es el cáncer o en el crecimiento de células cancerígenas. El tratamiento también incluye la administración de las formulaciones farmacéuticas del presente invento en combinación con otras terapias. Por ejemplo, los compuestos y formulaciones farmacéuticas del presente invento pueden ser administradas antes, durante, o posterior a los procedimientos quirúrgicos y/o terapia de radiación. Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunto con otras drogas anti-cáncer incluyendo aquellas usadas en "antisense" y terapia de genes. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser administrado en conjunto con una droga anti-cáncer como 5-FU y/o CPT-11. Los efectos sinergistas fueron observados cuando

5-FU y/o CPT-11 fueron administrados junto con un compuesto del presente invento como [4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona.] Propuesto

Un método de tratar al paciente con necesidad de un inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial receptor Quinaza Tirosina incluye la administración de una efectiva cantidad de una formulación farmacéutica de acuerdo con el invento para un paciente con necesidad de esta.

Un método para inhibir el crecimiento de un tumor en un paciente incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptada de aquello de acuerdo con las necesidades del paciente.

Un método para preparar formulaciones farmacéuticas incluye la mezcla de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente con un portador farmacéuticamente aceptado y agua o una solución acuosa.

El presente invento, como generalmente se describe, será entendido más completamente con referencia a los siguientes ccompuestos, que se proveen por medio de ilustraciones y que no intentan ser limitantes para el presente invento.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

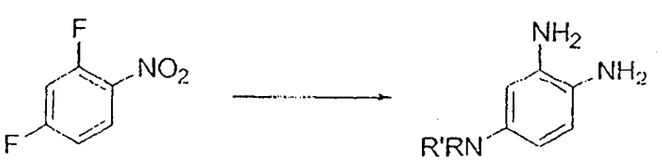
ATP:	Adenocina trifosfato
BSA:	Bonina Ferum Albumina
DMA:	N,N-dimetilacetamina
DMF:	N,N-Dimetilformamida
dppf:	1,1'(difenilfosfino)ferroseno
dtt:	DL-Ditiotreitol
EDTA:	Etilen diamina tetraacetico ácido

EtOAc:	Etil acetato
EtOH:	etanol
HBTU:	O-Benzotriazol-1-il-N,N,N', N'tetrametrilirunio hexafluorofosfato
Valor IC_{50}:	La concentración de un inhibidor que causa una reducción del 50% de una actividad medida.
LiHMds:	Litio bis(trimetilcilil)amida
MeOH:	Metanol
NMP:	N-metilpirrolidina
THF:	Tetrahidrofuran

Los compuestos son nombrados usando Nomenclator (v. 3.0 & v.5.0) de CmemInovation Software, Inc. Y ACD-Name v. 4.53.

Los materiales iniciales de varias arildiaminas usados para sintetizar acetatos bencimida sola pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, preparadas por métodos conocidos en el medio, o preparados por los siguientes Métodos generales 1-15.

Método 1



2,4-Dilfluoronitrobenceno(1.0 eq) fue puesto en un frasco seco con fondo redondo equipado con un condensador de hielo seco cargado con acetona y hielo seco. Amoníaco es condensado en el frasco y la solución resultante es una solución agitada a reflujo por 7 horas. Un precipitado amarillo fue formado al cabo de una hora. Luego de 7 horas, el condensador es

removido y el amoníaco líquido es dejado evaporar durante varias horas. El producto crudo es purificado por una cromatografía rápida en gel sílico (85:15 hexanes:etilacetato, producto a R_f =0.32, contaminante a R_f=0.51); GC/MS m/z 156.1 (M+), R_t 11.16 minutos.

Los restantes 5-fluoro-2-nitrofenilamina (1.0 eq) y una amina (1.1 eq) ej. N-metil piperazina, son disueltos en NMP y trietilamina (2.0eq) fue añadida. La mezcla de la reacción fue calentada a 100°C por 3 horas. La solución es enfriada a temperatura ambiente y disuelta con agua. El precipitador restante es filtrado y secado bajo vacío para proveer el producto 2-nitro-diamino. Alternativamente, el mismo producto de 5-cloro-2-nitrofenilamina disponible comercialmente bajo idénticas condiciones excepto que es calentado a 130°C por 1-2 días. En algunos ejemplos, el desplazamiento de 5-fluoro-2-nitrofenilamina o 5-cloro2-nitrofenilamina pueden ser conducidos en amina (5eq) a 100°C o 130°C, respectivamente. El producto es aislado de una manera idéntica. LC/MS m/z 237.1 (MH+)R_t 1.304 minutos.

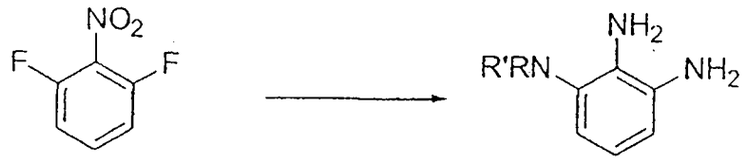
La nitroamina (1.0eq) y 10% Pd/c (0.1eq) fue suspendida en etanol anhidro a temperatura ambiente. El frasco de reacción es evacuado y subsecuentemente llenado con H_2. La mezcla resultante es agitada posteriormente bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El resultado de la solución es filtrado por Celite y concentrado bajo vacío que provee un producto crudo que será usado sin más purificación.

Método 2



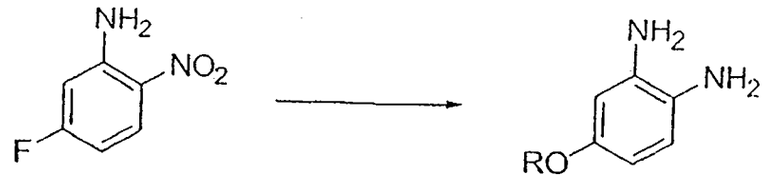
Un frasco con base redonda es cargado con 2,3-difluoro-6-nitrofenilamina (1 eq) y suficiente NMP para crear un "slurry" viscoso. Una amina (5 eq), ej. N-metil piperazina, es añadida y la solución es calentada a 100°C. Luego de 2 horas, la solución es enfriada y vertida en agua. Un sólido amarillo brillante se forma, es filtrado y secado. La nitroamina es reducida como en el Método 1 para proveer un producto crudo que es usado sin purificación adicional. LC/MS m/z 225.1 (MH+), R_t 0.335 minutos.

Método 3



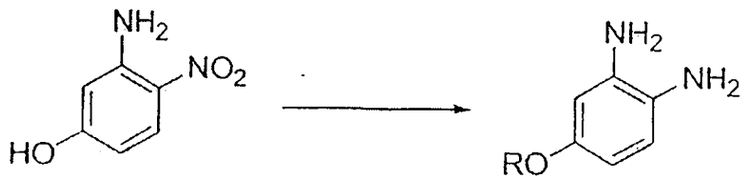
A una solución 0.1 M DMF de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno se le añade Et_3N (2 eq) seguido de una amina (1 eq), ej. morfolina. La mezcla es agitada por 18 horas y luego disuelta en agua y extractada con etilacetato. LC/MS m/z 227.2 (MH+), R_t 2.522 minutos. La combinación de capas orgánicas se seca sobre $MgSO_4$, filtrado, y concentrado. Amoníaco es condensado en un balón conteniendo el producto crudo. El balón es sellado y calentado a 100°C (sobre 400 psi). Luego de 72 horas el balón se deja enfriar y el amoníaco es evaporado para crear un sólido rojizo. La nitronina es reducida como en el Método 1 para dar un producto crudo que se usará sin purificación adicional. LC/MS m/z 194.1 (MH+), R_t 1.199 minutos.

Método 4



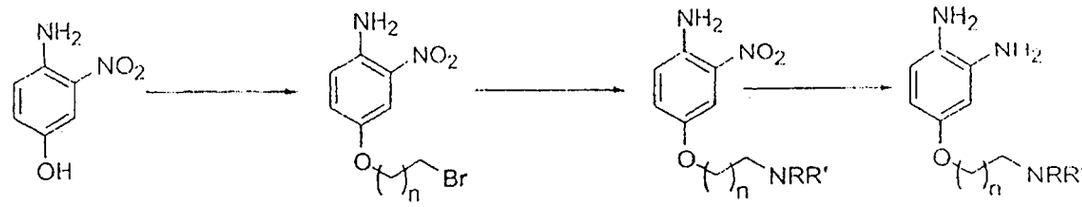
A una solución NMP agitada conteniendo NaH (1.3 eq) es añadido un alcohol (1.0 eq), ej. 2-metiloxietanol. La mezcla resultante es luego agitada por 30 minutos. Un "slurry" de 5-fluoro-2-nitrofenilamina en NMP es añadido a continuación lentamente. La mezcla es luego calentada a 100°C. Luego de 2 horas, la mezcla de la reacción es enfriada y agua es añadida. La mezcla es filtrada a continuación y el sólido capturado es lavado con agua y purificado por cromatografía de gel de silica (1:1 etil acetato:hexano). LC/MS m/z 213.2 (MH+), R_t 2.24 minutos. La nitroamina es reducida como en el Método 1 dando un producto crudo que es usado sin purificación adicional. LC/MS m/z 183.1 (MH+), R_t 0.984 minutos.

Método 5



Diisopropil azodicarboxilato (1.1 eq) es añadido por gotas a una solución agitada de 4-amino-3-nitrofenol (1.0 eq), trifenilfosfina (1.1 eq), y un alcohol, ej. N-(2-hidroxietil)morfolina (1.0 eq), en tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y agitada por 18 horas. El solvente es evaporado y el producto es purificado por una cromatografía de gel silica (98:2 CH_2Cl_2:metanol) para dar 4-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina como un aceite café rojizo oscuro. LC/MS m/z 268.0 (MH+), R_t 1.01 minutos. La nitroamina es reducida como en el Método 1 que dio un producto crudo que es usado sin purificación adicional. LC/MS m/z 238.3 (MH+), R_t 0.295 minutos.

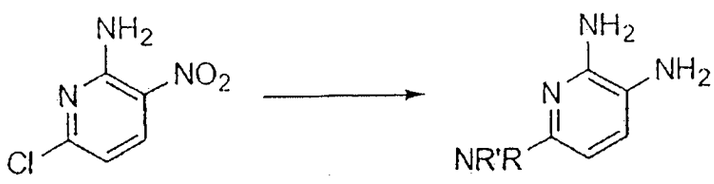
Método 6



En un frasco cargado con 4-amina-3-nitrofenol (1 eq), K_2CO_3 (2 eq), y 2-butanona es añadido a un alquil dibromida, ej. 1,3-dibromopropano (1.5 eq). La mezcla resultante es luego calentada a 80°C por 18 horas. Luego de dejarla enfriar, la mezcla es filtrada, concentrada, y disuelta en agua. La solución es luego extraída con CH_2Cl_2 (3 x) y las capas orgánicas combinadas son concentradas para crear un sólido que es posteriormente lavado con pentano. LC/MS m/z 275.1 (MH+), R_t 2.74 minutos

Una solución en acetonitrilo de la bromuro preparado anteriormente, una amina, ej. pirrolidina (5 eq), Cs_2CO_3 (2 eq) y Bu_4NI (0.1 eq) es calentada a 70°C. por 48 horas. La mezcla de la reacción es enfriada, filtrada, y concentrada. El residuo es disuelto en CH_2Cl_2, lavada con agua, y concentrada para dar una nitroamina deseada, 2-nitro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-fenilamina. LC/MS m/z 266.2 (MH+), R_t 1.51 minutos. La nitroamina es reducida como en el Método 1 que da un producto crudo que es usado sin purificación adicional.

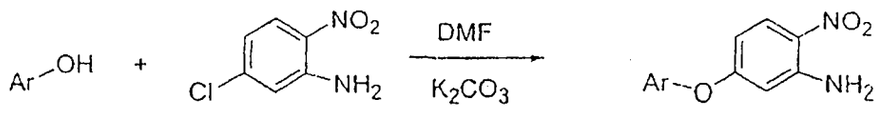
Método 7



A una suspensión de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) en acetonitrilo es añadido una amina, ej. morfolina (4 eq). La mezcla de la reacción resultante es agitada a 70°C. por 5

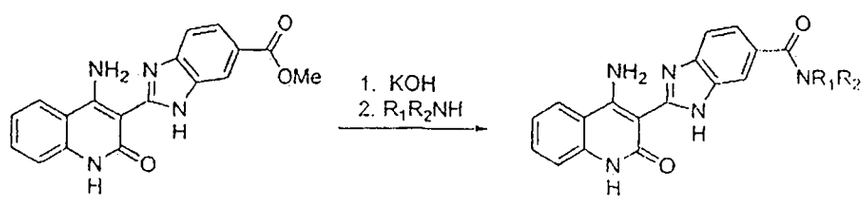
horas. El solvente es evaporado bajo presión reducida, y el residuo triturado con éter para proveer el compuesto deseado como un polvo amarillo brillante. LC/MS m/z 225.0 (MH+), R_t 1.79 minutos. La nitroamina es reducida como en el Método 1 que da un producto crudo que es usado sin purificación adicional.

Método 8



Fenol (1 equivalente) y 5-cloro-2-nitro anilina (1 equivalente) son disueltos en DMF, un sólido K_2CO_3 (2 equivalentes) es añadido en una porción. La mezcla de la reacción es calentada a 120°C. durante la noche. La mezcla de la reacción es enfriada a temperatura ambiente, la mayoría del DMF fue destilado, y agua es añadida al residuo para obtener un precipitado. El sólido es secado y purificado por una cromatografía en silica-gel (2-10% $MeOH/CH_2Cl_2$) para producir el producto deseado. La nitroamina es reducida como en el Método 1 que da un producto crudo que es usado sin purificación adicional.

Método 9



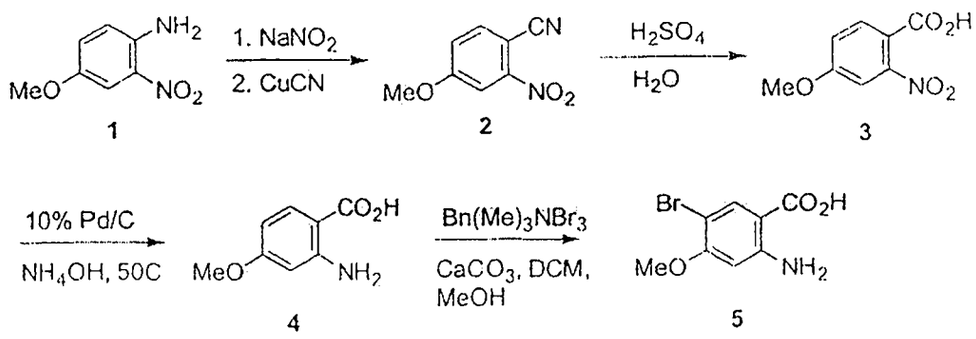
Aún más, la introducción de sustituyentes en el anillo bencimidazol no necesita ser limitado en etapas tempranas de la síntesis y puede surgir luego de la formación de un anillo quinolinona. Por ejemplo, el metil éster crudo se describe en la figura anterior es disuelto en una mezcla 1:1 de EtOH y.30% acuosa KOH y agitada durante la noche a 70°C. La mezcla de

la reacción fue posteriormente enfriada y acidificada con 1N HCl para dar un precipitado. El sólido fue filtrado, lavado con agua y secado para obtener 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolil-3-il)-1*H*-bencidimazol-6-ácido carboxilico 2-(4-amino-2-oxo-3-hidroquinolil)bencimidazol-6-ácido carboxilico como un sólido café. LC/MS m/z 321.1 (MH+), R_t 2.26 minutos.

Una mezcla de 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolil-3-il)- 1*H*-bencidimazol-6-ácido carboxilico (1 eq) de amina (1 eq), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro, 1.2 eq), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1.2 eq) y trietilamina (2.5 eq) en DMF, fue agitado a 23°C. por 20 horas. La mezcla de la reacción fue dividida entre agua y etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son secadas (Na_2SO_4) y concentradas. Agua fue añadida y el precipitado que se formo fue filtrado y secado para lograr el producto deseado.

Los varios materiales iniciales de 2-amino ácido benzoico usados para sintetizar anhídridos isatoicos pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, métodos conocidos en el campo, o preparados por los siguientes Métodos generales 10-11. Los métodos de síntesis general de anhídridos isatoicos son descritos en *J. Med. Chem.* 1981, 24 (6), 735 y *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565.

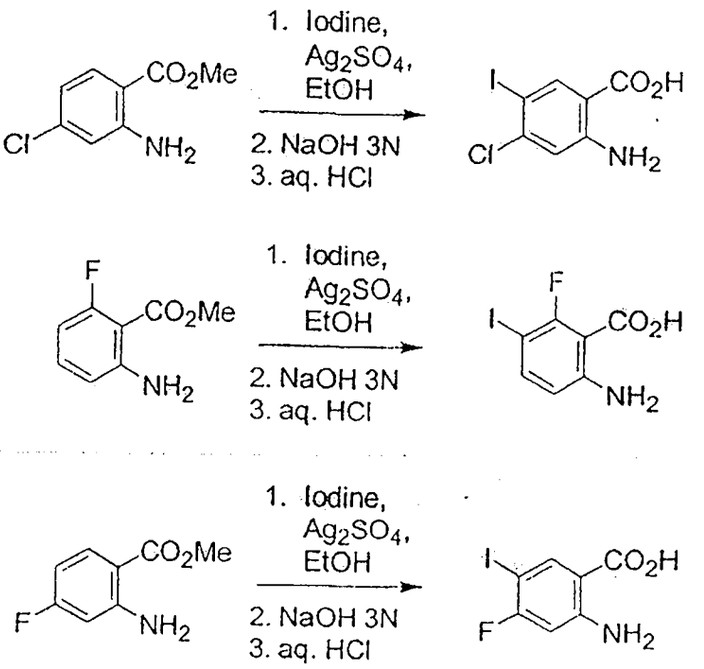
Método 10



Los compuestos 1-3 fueron creados usando procedimientos similares encontradas en la Patente EUA No. 4,287,341. El compuesto 3 fue reducido usando condiciones estándares de

hidrogenación del 10% Pd/C en NH_4OH a 50°C. por más de 48 horas. El producto fue precipitado por medio de la neutralización con ácido acético glacial, filtrando, y lavando con agua y éter. Los rendimientos fueron de alrededor de 50%. El compuesto 5 fue preparado de una manera similar a la publicada en la Patente EUA No. 5,716,993

Método 11

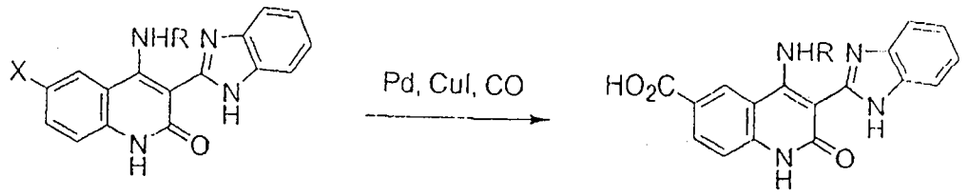


La iodinación de compuestos conteniendo anilina: la iodinación fue hecha por un procedimiento similar al encontrado en *J. Med. Chem.* 2001, 44, 6, 917-922. El éter antranílico en EtOH fue añadido a la mezcla de sulfato de plata (1 equivalente) y I_2 (1 equivalente). La reacción fue hecha típicamente luego de 3 horas a temperatura ambiente. La reacción fue filtrada por medio de celita y concentrada. El residuo fue tomado en EtOAc y lavado con acuosos saturados (3x), $NaHCO_3$, (3x), (1x), salmura ($MgSO_4$) seco, filtrado, y concentrado. El producto crudo (~ 5 g) fue disuelto en MeOH (60-100 ml), NaOH 6N(25 ml), y agua (250 ml). Las reacciones fueron hechas típicamente luego de calentar a 70-80°C. por 4 horas. La

mezcla de las reacciones fue extraída con EtOAc (2x), neutralizado con HCl acuoso, filtrado para recoger los sólidos, y los productos sólidos fueron lavados con agua. Los productos fueron secados al vacío.

En varias instancias, sustituciones en el anillo de la quinolinona también pueden ser introducidas luego de juntarlas como se muestra en los Métodos generales 12-15.

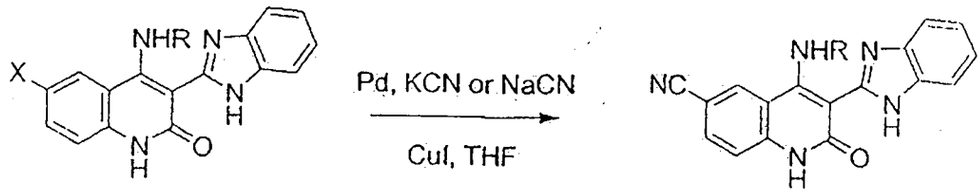
Método 12



X = I, Br, TfO

La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo ácido fue obtenida usando procedimientos en las siguientes referencias – Koga, H.; et al., *Tet. Let.*, 1995, 36, 1, 87-90 y Fukuyama, T.; et al., *J. AM., Chem. Soc.*, 1994, 116, 3125-3126.

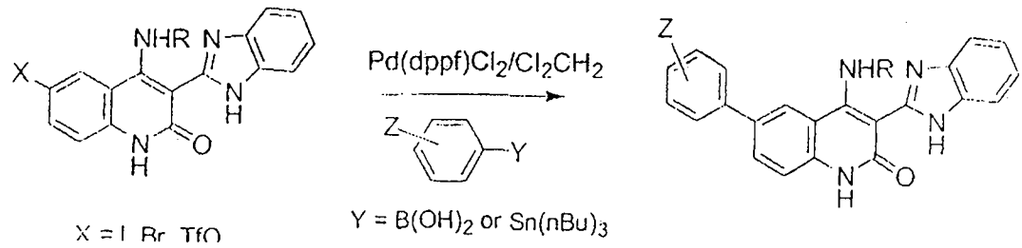
Método 13



X = I, Br, TfO

La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo ciano fue obtenida usando procedimientos en las siguientes referencias –Anderson, B.A.; et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8224-828.

Método 14

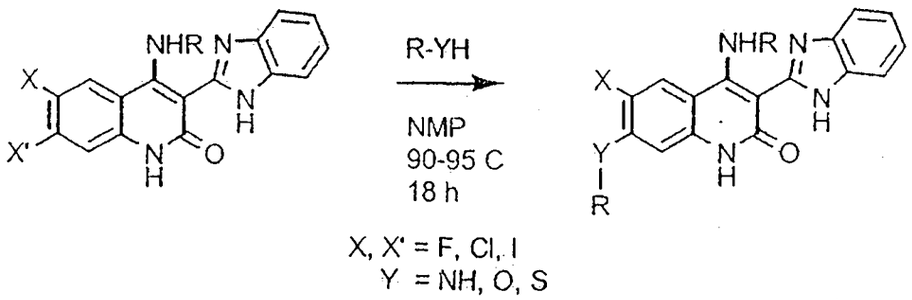


La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo aril fue obtenida usando procedimientos estándares de Suzuki o Stille descritas a continuación.

Métodos Suzuki: a una ampolleta de un dracma (dram) (4ml) se le añade secuencialmente la quinolona (1 equivalente), ácido borónico (1.2-1.5 equivalente), $Pd(dppf)Cl_2$, Cl_2CH_2 (o.2 equivalente), DMF (0.5-1 ml) y TEA (4 equivalente). La reacción fue purgada con argón, tapada y calentada a 85°C, por 12 horas. Una vez hecho esto, la reacción es enfriada a temperatura ambiente, y filtrada con un disco de filtración de jeringa. La solución clarificada luego se neutraliza con TFA (un par de gotas) e inyectadas directamente a un preparado de HPLC. Los productos son liofilizados hasta secado.

Método Stille: a una ampolleta de un dracma (dram) (4ml) se le añade secuencialmente la quinolona (1 equivalente), reactivo de estaño (1.8 equivalente), $Pd(dppf)Cl_2$, Cl_2CH_2 (o.2 equivalente), y DMF (0.5-1 ml). La reacción fue purgada con argón, tapada y calentada a 60-85° c, por 4 horas. Una vez hecho esto, la reacción es enfriada a temperatura ambiente, y filtrada con un disco de filtración de jeringa. La solución clarificada luego se neutraliza con TFA (un par de gotas) e inyectadas directamente a un preparado de HPLC. Los productos son liofilizados hasta secado.

Método 15



X, X' = F, Cl, I
Y = NH, O, S

Una dialoquinona como difluoroquinona (12-15 mg) fue puesta en una ampolleta dracma (2 ml). NMP (seco y pre-denados con argón por 5 minutos) fue añadido a una ampolleta (0.5 ml). El reactivo de amina (40-50 mg) fue añadido a continuación. En la amina se encontraba una sal HCl, la reacción fue neutralizada con TEA (~ 1.2-1.5 equivalente). La reacción fue purgada de nuevo con argón por alrededor de 5 segundos, y tapada inmediatamente. La reacción fue típicamente calentada en un bloque de calentamiento a 90-95° c. por 18 horas. La reacción fue seguida por HPLC o LCMS. Luego de tomar muestras de HPLC la ampolleta fue nuevamente drenada con argón y tapada. Algunos compañeros de acoplamiento se tomaron 24 o 48 horas para llegar a su terminación. Aminas nucleofilicas menores como pirrol requieren la adición de una base fuerte para alcanzar su terminación. En estos casos, carbonato de celsio (2 equivalentes basados en el uso de la mina) fue añadido a la reacción. Una vez hecho esto, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y filtrada con un disco filtrador de jeringa. La solución clarificada es entonces neutralizada con TFA (un par de gotas) e inyectada directamente a un preparado de HPLC. Los productos son liofilizados hasta secado

Ejemplo 1

Etil 2-bencimidazol-2-ilacetato

Una solución de 1,2-fenilendiamina (1.0 eq) y etil 3-etoxi-3-iminopropanoato hidrocloruro (1.3 eq) en etanol fue agitada a 90° C durante toda la noche. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue removido *in vacuo*. Agua y CH_2Cl_2 fueron añadidos al residuo. La capa orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 y el solvente removido. El sólido recobrado fue utilizado sin purificación. LC/MS m/z 205.2 (MH+), R_t 1.44 minutos.

5-(4-metilpiperazinil)-2-nitrobencencarbonitrilo

5-Fluoro-2-nitrobencencarbonitrilo (1.02 eq) y N-metilpiperazina (1.0 eq) fueron disueltos en NMP. Trietilamina (2.1 eq) fue añadida, y la solución resultante calentada a 100° C por una hora. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y fue vertida en H_2O. El precipitado formado que fue filtrado para dar el producto deseado como un sólido verde. LC/MS m/z 247.3 (MH+), R_t 1.46 minutos.

2-Amino-5-(4-metilpiperazinil)bencencarbonitrilo

5-(4-Metilpiperazinil)-2-nitrobencencarbonitrilo (1.0 eq) fue disuelto en EtOAc. El frasco fue purgado con nitrógeno, y 10% Pd/C (0.1 eq) fue añadido. El frasco fue evacuado y purgado tres veces con H_2. La mezcla fue filtrada por medio de Celite y el papel filtrante fue lavado con EtOAc. El solvente fue removido *in vacuo* para dar como resultado un sólido amarillo que fue purificado por cromatografía de sílica gel (5:1:95 MeOH:Et_3N:EtOAc) para dar al producto deseado como un sólido amarillo. LC/MS m/z 217.3 (MH+), R_t 0.95 minutos.

Método A

4-amino-3-bencimidazol-2-il-6-(4-metilpiperzinil)hidroquinolil-2-ona

Etil 2-bencimidazol-2ilacetato (1.1 eq) y 2-amino-5-(4-metilpiperazinil)-bencencarbonitrilo (1.0 eq) fueron disueltos en 1,2-dicloroetana, y luego $SnCl_4$ (11 eq) fue añadido. La mezcla fue calentada con reflujo durante la noche. Durante el enfriamiento, la mezcla fue concentrada *in vacuo*. NaOH (3M) fue añadido al sólido, y la mezcla calentada a 80° C por 0.5 horas. El sólido fue filtrado y lavado secuencialmente con H_2O, CH_2Cl_2, y acetona. LC/MS indica que el producto estuvo presente en las capas de acetona y en el sólido. Estas fracciones fueron combinadas y purificadas por cromatografía silica gel (5-10% MeOH en CH_2Cl_2 con 1% Et_3N) para dar el producto deseado. LC/MS m/z 375.4 (MH+), R_t 1.65 minutos.

Ejemplo 2

6-Amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)bencencarbonitrilo

4-(Hidroxietil)morfolina (1.02 eq) fue añadido a NaH (1.2 eq) en NMP. Luego de 10 minutos, 6-amino-2-fluorobencencarbonitrilo (1.0 eq) fue añadido en NMP. La mezcla resultante fue calentada a 100° C por una hora. La mezcla fue enfriada y vertida en H_2O. La capa acuosa fue extractada con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas *in vacuo* obteniendo una goma café. El material crudo fue purificado por una cromatografía de silica gel (5:1:95 MeOH:Et_3N:EtOAc) para dar el producto deseado. LC/MS m/z 248.3 (MH+), R_t 1.26 minutos.

4-Amino-3-bencimidazol-2-il-5-(2-morfolin-4-iletoxi)hidroquinolil-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A usando 6-amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)bencencarbonitrilo. LC/MS m/z 406.4 (MH+), R_t 1.67 minutos.

Ejemplo 3

4-(2-Morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina

Diisopropil azodicarboxilato (1.1 eq) fue añadido a gotas a una solución agitada de 4-amino-3-nitrofenol (1.0 eq), trifenifosfina (1.1 eq), y N-(2-hidroxietil)morfolina (1.0 eq), en THF a 0° C. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y dejada para ser agitada por 18 horas. El solvente fue evaporado y el producto fue purificado por una cromatografía de silica gel (98:2 CH_2Cl_2: MeOH) para producir un aceite café rojizo oscuro. LC/MS m/z 268.0 (MH+), R_t 1.01 minutos.

Etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)bencimidazol-2-il]acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1 utilizando 4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencen-1,2-diamina. La capa orgánica fue concentrada y el residuo fue purificado con cromatografía de silica gel (10:1:2 CH_2Cl_2:MeOH:EtOAc) para producir un aceite café rojizo oscuro. LC/MS m/z 334.4 (MH+), R_t 1.08 minutos.

4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-ieltoxi)bencimidazol-2-il]-6-nitrohidroquinolin-2-ona

El compuesto del titulo fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A usando etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)bencimidazol-2-il]acetato y 5-nitroantranilonitrilo. El producto crudo fue purificado por una cromatografía de silica gel (5-10% MeOH en CH_2Cl_2 con 1% Et_3N) para dar el producto deseado LC/MS m/z 251.2 (MH+), R_t 1.89 minutos.

Ejemplo 4

4-Amino-5-(2-morfolin-4-iletoxi)3-3[5-(2-morfolin-4-iletoxi)-bencimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A usando etil 2-[5-(2-morfolin-4-etiloxi)bencimidazol-2-il]acetato y 6-amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)bencencarbonitrilo. LC/MS m/z 535.4 (MH+), R_t 1.44 minutos.

Ejemplo 5

2-[(Etoxicarbonil)metil]bencimidazol-5-ácido carboxilico

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1 usando 3,4-ácido diaminobenzoico. El material crudo fue purificado por cromatografía de silica gel (5:95 MeOH:$CH2Cl_2$) para obtener el producto deseado como un producto sólido blanco. LC/MS m/z 249.1 (MH+), R_t 1.35 minutos.

Etil 2-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)bencimidazol-2-il]acetato

2-[(Etoxicarbonil)metil]bencimidazol-5-ácido carboxilico (1.0 eq) fue disuelto en THF. HBTU (1.1.eq) y diisopropiletilamina (2.0 eq) fueron añadidos, seguidos por dimetilamina (2.0 M en THF, 1.1 eq). La reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego concentrada y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de silica gel (5:95 MeOH:CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado. LC/MS m/z 276.2 (MH+), R_t 1.18 minutos.

[2-(4-amino-2-oxo(3-hidroquinolil))bencimidazol-5il]-N,N-dimetilcarboxamida

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A usando etil 2-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)bencimidazol-2-il]acetato y antranilonitrilo. El sólido

resultante es recolectado por medio de filtración y lavado con agua seguido de acetona para adquirir el producto deseado como un sólido blanco. LC/MS m/z 348.3 (MH+), R_t 1.87 minutos.

Ejemplo 6

4-Amino-3-[5-(morfolin-4-ilcarboximin)bencimidazol-2-il]hidroquinolil-2-ona

2-[(Etoxicarbonil)metil]bencimidazol-5-ácido carboxilico (1.0 eq) fue disuelto en THF. HBTU (1.1 eq) y diisopropiletilamina(2.0 eq) fueron añadios seguidos de morfolina (1.1 eq). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 días luego concentrada y purificada por cromatografía de silica gel (5-10% metanol/diclorometano). El producto que contiene fracciones fue concentrado y disuelto en anhidros 1,2-dicloroetano. Antranilonitrilo(1.0 eq) fue añadido seguido por $SnCl_4$(5.0 eq) y la reacción fue calentada durante la noche a 90° C. La mezcla de la reacción fue concentrada y el residuo resultante fue disuelto de nuevo en NaOH (2 M) y calentada a 90° por 4 horas. Luego de dejarlo enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante fue recolectado y lavado con agua seguido por acetona para obtener el producto deseado. LC/MS m/z 390.2 (MH+), R_t 1.95 minutos.

Ejemplo 7

4-Bromobenceno-1,2-diamina

Una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (1.0 eq) y $SnCl_2$ (2.2. eq) en EtOH fue calentada a reflujo por 3 horas. Luego de un tiempo, la solución fue vertida en hielo, llevada a un pH 10 con 2M NaOH y extractada con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas. El aceite café resultante fue purificado por

cromatografía de silica gel (0-5-% EtOAc:hexanos) para proveer un sólido amarillo claro. LC/MS m/z 187.1 (MH+), R_t 1.33 minutos.

2-Nitro-4-(2-tienil)fenilamina

4-Bromo-2-nitroanilina (1.0 eq) y Na_2CO_3 (2.0 eq) fue disuelto en DMF/H_2O (5:1) a temperatura ambiente. El nitrógeno fue burbujeado por entre la mezcla de la reacción por 5 minutos y $PdCl_2(dppf)_2$ (0.1 eq) fue añadido. Luego de agitar a 23° c por aproximadamente 10 minutos, 2-ácido tiopenboronico (1.1 eq) en DMF fue añadido y la reacción fue calentada a 90° C por 12 horas. Luego de este tiempo, la solución fue concentrada y partida entre EtOAc y agua. Las capas fueron separadas y las capas acuosas fueron extraídas de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas bajo presión reducida. El residuo negro resultante fue purificado por cromatografía silica gel (0-20% EtOAc:hexanos) para dar un sólido anaranjado. LC/MS m/z 221.1 (MH+), R_t 2.67 minutos.

Etil 2-[5-(2-tienil)bencimidazol-2-il]acetato

2-Nitro-4-(2-tienil)fenilamina (1.0 eq) y 10% Pd/C (0.1 eq) fueron suspendidos en EtOH anhidro a temperatura ambiente. El frasco de reacción fue evacuado y subsecuentemente filtrado en H_2. La mezcla resultante fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno por 3 horas. Etil 3-etoxi-3-iminopropanoato hidrocloruro (2.0 eq) fue añadido y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 12 horas. Luego de este tiempo, la solución fue filtrada por medio de Celite, concentrada, disuelta en 50 mL de 2N HCl y lavada con CH_2Cl_2. La capa acuosa fue traída a un pH 12 con concentrado NH_4OH (acuoso) y extraído con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con $MgSO_4$ y concentradas para producir un aceite café

que fue purificado con cromatografía de silica gel (5:95 MeOH:CH_2Cl_2) para producir un sólido amarillo. LC/MS m/z 287.1 (MH+), R_t 1.98 minutos.

4-Amino-3-[5-(2-tianil)bencimidazol-2-il]hidroquinolil-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A usando etil 2-[5-(2-tianil)bencimidazol-2-il]acetato y antranilinitrilo. LC/MS m/z 359.2 (MH+), R_t 2.68 minutos.

Ejemplo 8

5-Fluoro-2-nitrofenilamina

2,4-Difluoronitrobenceno (1.0 eq) fue puesto en un frasco seco de fondo redondo equipado con un condensador de hielo seco cargado con acetona/hielo seco. Amoníaco fue condensado dentro del frasco y la solución resultante fue agitada a reflujo por 7 horas. Un precipitado amarillo se formo dentro de una hora. Luego de 7 horas el condensador fue removido y el amoníaco líquido fue dejado evaporar por varias horas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en silica gel (85:15 hexanes:EtOAc, producto a R_f = 0.32, contaminante a R_f = 0.51). LC/MS m/z 156.1 (MH+), R_t 11.16 minutos.

2-nitro-5-[1-(1,2,4-triazolil)]fenilamina

5-fluoro-2-nitrofenilamina (1.0 eq), 1H-1, 2, 4-triazol (3.0 eq) y NaH (3.0 eq) en NMP fueron calentados a 100° C por una hora. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y vertida lentamente en agua hielo. El precipitado resultante fue filtrado y secado *in vacuo* para

producir el producto deseado. El sólido resultante fue recristalizado de EtOH para producir un producto puro como un sólido amarillo brillante. LC/MS m/z 206.2 (MH+), R_t 1.88 minutos.

Etil-2-{5-[1-(1,2,4-triazol)]bencimidazol-2-il}acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando 2-nitro-5-[1-(1,2,4-triazolil)]fenilamina. LC/MS m/z 272.1 (MH+), R_t 1.19 minutos.

4-amino-3-{5-[1-(1,2,4-triazolil)]bencimidazol-2-il}hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A usando etil 2-{5-[1-(1,2,4-triazolil)]bencimidazol-2-il}acetato y antranilonitrilo. El sólido crudo fue recolectado y purificado por cromatografía de silica gel (92:7:1 CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N). LC/MS m/z 344.3 (MH+), R_t 2.01 minutos.

Ejemplo 9

Método B

N-(4-cloro-2-cianofenil)-2-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)acetamida

LiHMDS (2.5 eq) fue añadida a etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)bencimidazol-2-il]acetato (1.0 eq) en THF a –78° C. Luego de una hora, 2-amino-5-clorobencencarbonitrilo (0.82 eq) en THF fue añadido. La reacción fue calentada a 23° C y agitada durante la noche. La mezcla resultante fue apagada con NH_4Cl (solución acuosa saturada) y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O y salmuela, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo* para producir un sólido café. El material crudo fue purificado con cromatografía de sílica gel (5.1 EtOAc:hexanes) para dar el producto deseado. LC/MS m/z 396.1 (MH+), R_t 1.79 minutos.

4-amino-6-cloro-3-(5.morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

N-(4-cloro-2-cianofenil)-2-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)acetamida (1.0 eq) fue calentado e NaOMe (0.5 M en MeOH, 18 eq) a 70° C por 2 horas. La mezcla resultante es enfriada, y el sólido resultante fue filtrado y lavado con agua obtener el producto deseado. LC/MS m/z 396.4 (MH+), R_t 2.13 minutos.

Ejemplo 10

2-nitro-5-piperidilfenilamina

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8 usando piperidin (3.0 eq, el exceso actúa como base en reemplazo de NaH). El producto deseado fue obtenido como un sólido amarillo cristalino. LC/MS m/z 222.2 (MH+), R_t 2.53 minutos.

Etil 2-(5-piperidinilbencimidazol-2-il)acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando 2-nitro-5-piperidilfenilamina. El producto deseado fue obtenido como un aceite amarillo. LC/MS m/z 288.3 (MH+), R_t 1.31 minutos.

4-amino-3-(5-piperidilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando etil 2-(5-piperidilbencimidazol-2-il)-acetato y antranilonitrilo. La amida acida fue usada cruda en el paso de cristalización de NaOMe. El producto deseado fue obtenido luego de la purificación por cromatografía de silica gel (96.5:3.0:0.5 CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N, R_f 0.2). LC/MS m/z 360.4 (MH+), R_t 1.83 minutos.

Ejemplo 11

[1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il]dimetilamina

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8 usando 3-(dimetilamino)pirrolidin (3.0 eq, la amina en exceso fue usada como la base en el lugar de NaH). LC/MS m/z 251.3 (MH+), R_t 1.25 minutos.

Etil 2-{5-[3-(dimetilamin)pirrolidin]bencimidazol-2-il}acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando [1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrodilin-3-il[dimetilamina. El producto deseado fue obtenido como un aceite amarillo. LC/MS m/z 317.4 (MH+), R_t 1.36 minutos.

2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin]bencimidazol-2-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil)acetamida

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando etil 2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin]bencimidazol-2-il}acetato. LC/MS m/z 423.4 (MH+), R_t 1.67 minutos.

4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin]bencimidazol-2-il}-6-clorohidroquiolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando 2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin]bencimidazol-2-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil)-acetamida. LC/MS m/z 423.4 (MH+), R_t 1.71 minutos.

Ejemplo 12

Etil 2-[5-(dimetilamino)bencimidazol-2-il]acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el ejemplo 7 usando (3-amino-3-nitrofenil)dimetilamina. La película color canela resultante fue purificada con

cromatografía de sílica gel (5:1:94 MeOH:Et_3N:CH_2Cl_2) para dar como resultado el producto deseado. LC/MS m/z 248.3 (MH+), R_t 1.24 minutos.

2-[5-(dimetlamino)bencimidazol-2-il]-N-(2-cianofenil)acetamida

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando etil 2-[5-(dimetilamino)bencimidazol-2-il]acetato y antranilonitrilo. LC/MS m/z 320.2 (MH+), R_t 1.68 minutos.

4-Amino-3-[5-(dimetilamino)bencimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando 2-[5-(dimetlamino)bencimidazol-2-il]-N-(2-cianofenil)acetamida. LC/MS m/z 320.2 (MH+), R_t 1.72 minutos

Ejemplo 13

Etil 2-(5-cianobencimidazol-2-il)acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando 4-amino-3-nitro-benzonitrilo. LC/MS m/z 230.2 (MH+), R_t 1.29 minutos.

2-(4-amino-2-oxo-3-hidroquinolil)bencimidazol-5-carbonitrilo

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando etil 2-(5-cianobencimidazol-2-il)acetato y antranitrilo (no amina acíclica observada para que el paso NaOMe no sea necesitado). LC/MS m/z 302.3 (MH+), R_t 1.29 minutos.

Ejemplo 14

2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)bencimidazol-5-crboxamida

2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)bencimidazol-5-carbonitrilo (1.0 eq) en EtOH fue puesto en una balón de vidrio, enfriado a 0° C y HCl (g) fue burbujeado por 15 minutos. El

balón fue luego puesto en la pesa de escala, y luego llevado a temperatura ambiente y agitado durante a noche. El solvente fue removido *in vacuo*. El residuo fue disuelto en EtOH en un balón de vidrio y enfriado a 0° C. NH_3 (g) fue burbujeado por 15 minutos y el balón fue sellada y calentada a 80° C por 5 horas. El solvente fue removido *in vacuo* y el producto crudo fue purificado por HPLC fase-reversible. LC/MS m/z 319.2 (MH+), R_t 1.70 minutos.

Ejemplo 15

4-amino-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)-bencimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

El compuesto fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B usando antranilonitrilo. La amida acrílica cruda fue usada sin purificación en el paso de cristalización de NaOMe. El producto final crudo fue purificado por HPLC fase-reversible (DMSO/5% TFA). LC/MS m/z 406.4 (MH+), R_t 1.56 minutos.

Ejemplo 16

5-morfolin-3-il-2-nitrofenilamina

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8, usando morfolin (3.0 eq, el exceso de amina fue usado como la base en lugar de NaH). LC/MS m/z 224.1 (MH+), R_t 1.89 minutos.

Etil 2-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando 5-morfolin-4-il-2-nitrofenilamina. El aceite amarillo crudo fue purificado por medio de cromatografía de silica gel (89.5:10:0.5 CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N) para producir el producto deseado como un sólido amarillo. LC/MS m/z 290.3 (MH+), R_t 1.31 minutos.

Método C

4-hidroxi-3-(morfolin-4-ilbencimidazl-2-il)-1-benclidroqinolin-2-ona

A una solución de etil 2-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)acetato (1.0 eq) en THF anhidro a –78° C bajo una atmósfera de nitrogeno, se le añadio LiHMDS (1 M en THFm 3.1 eq) y la solución fue agitada por una hora. Una solución de 1-bencilbenzo[d]1,-oxazaperhidroin-2,4-diona (1.05 eq) en THF inhídrido fue luego añadido en gotas y la solución resultante fue calentada a 0° C por más de una hora. La mezcla resultante fue apagada con una solución acuosa saturada con cloruro de amonio y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (4 veces). Las capas de los compuestos orgánicos fueron secadas bajo $Na2SO_4$, concentrada *in vacuo* y el material crudo fue disuelta en tolueno y calentada a reflujo por 16 horas. Tolueno fue removido *in vacuo* y el material crudo fue usado sin purificación adicional. El producto obtenido fue un sólido blanco. LC/MS m/z 453.1 (MH+), R_t 2.91 minutos.

4-hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

Crudo 4-hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolil-2-ona (1 eq) fue disuelto en ácido trifluorometanosulfórico y calentado a 40° C por 16 horas. La solución resultante fue diluida con agua y neutralizada con 6 N NaOH (aq), donde un precipitado amarillo fue formado. El sólido crudo fue aislado por centrifugación y purificado por HPLC fase-reversiva para producir un sólido amarillo brillante. LC/MS m/z 363.3 (MH+), R_t 1.77 minutos.

Ejemplo 17

N-[1-(3-Amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il](*tert*-butoxi)carboxamida

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8 usando 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin (1.01 eq) con diisopropiletilamina (2.0 eq) como la base (en reemplazo de NaH). El producto fue obtenido como un sólido cristalino naranja. LC/MS m/z 323.3 (MH+), R_t 2.53 minutos.

Etil 2-(5-{3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]pirrolidinil}bencimidazol-2-il)acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando N-[1-(3-Amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il](*tert*-butoxi)carboxamida. El producto fue obtenido como un aceite amarillo. LC/MS m/z 323.3 (MH+), R_t 2.53 minutos.

3-[5-(3-aminopirrolidinil)bencimidazol-2-il]-4-hidroxihidroquinolil-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento se describe en el Ejemplo 16, Método C usando etil 2-(5-{3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]pirrolidinil}-bencimidazol-2-il)acetato. El producto fue obtenido como un sólido amarillo luego de la división del grupo bencil (ver procedimiento en el Ejemplo 15). LC/MS m/z 362.3 (MH+), R_t 1.55 minutos.

Ejemplo 18

(3-Amino-4-nitrofenil)[2-(dimetilamino)etil]metilamina

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8 usando 1,1,4-trimetiletilendiamina (1.01 eq) con diisopropiletilamina (2.0 eq) como la base (en lugar de

NaH). El producto fue obtenido como un sólido cristalino amarillo brillante. LC/MS m/z 239.3 (MH+), R_t 1.29 minutos.

Etil 2-(5-{[-2(dimetilamino)etil]metilamino}bencimidazol-2-il)acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 usando (3-amino-4-nitrofenil)[2-(dimetilamino)etil]metilamina. El producto deseado fue obtenido como un aceite amarillo. LC/MS m/z 305.2 (MH+), R_t 1.17 minutos.

3-(5-{[2-(dimetilamino)etil]metilamino}bencimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-bencilhidroquinolil-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C usando etil 2-(5-{[-2(dimetilamino)etil]metilamino}bencimidazol-2-il)acetato. El producto fue obtenido como un sólido amarillo pálido. LC/MS m/z 468.4 (MH+), R_t 2.26 minutos.

3-(5-{[2-(dimetilamino)etil]metilamino}bencimidazol-2-il)-4-hidroxiquinolil-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C usando 3-(5-{[2-(dimetilamino)etil]metilamino}bencimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-bencilhidroquinolil-2-ona. El material crudo fue purificado por HPLC fase-reversible para producir un sólido amarillo. LC/MS m/z 378.4 (MH+), R_t 1.99 minutos.

Ejemplo 19

Método D

4-Cloro-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolil-2-ona

La solución de 4-hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidro-quinolil-2-ona (1.0 eq) y $POCl_3$ en un frasco de base redonda seco fue calentado a 80° C por 2 horas.

El exceso de $POCl_3$ fue removido *in vacuo* y el material crudo fue apagado con agua. El producto crudo fue recolectado por medio de cromatografía de silica gel (1:9 MeOH:CH_2Cl_2). 4-Cloro-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolil-2-ona fue aislado como un sólido rojo. LC/MS m/z 471.4 (MH+), R_t 2.35 minutos.

4-[(2-metioxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

A una solución de 4-cloro-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolil-2-ona (1.0 eq) y EtOH fue tratada con 2-metoxietil-amina (10 eq) a temperatura ambiente. La solución resultante fue calentada a reflujo por 16 horas y luego el solvente fue removido *in vacuo*. El sólido crudo fue "sonicado" en agua, filtrado, "sonicado" en hexanes, y filtrado nuevamente. El producto crudo fue utilizado sin purificación adicional. LC/MS m/z 510.4 (MH+), R_t 2.20 minutos.

4-[(2-metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

4-[(2-metioxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidro-quinolin-2-ona fue desbencilado usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 para producir el compuesto titulado. LC/MS m/z 420.2 (MH+), R_t 1.57 minutos. 4-[(2-metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona fue producido como un producto aparte (ver abajo).

N4-[(2-hidroxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un producto aparte de la desbencilación de 4-[(2-metioxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16 y fue aislado por HPLC fase-reversible como un sólido amarillo. LC/MS m/z 406.2 (MH+), R_t 1.39 minutos.

Ejemplo 20

4-(Metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando O-metilhidroxilamina. El producto fue usado sin purificación.

4-(Metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de 4-(metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 392.2 (MH+), R_t 1.82 minutos.

Ejemplo 21

***tert*-Butil-3-{[3-(5-morfolin-4-inbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinolil]-amino}piperidincarboxilato**

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1-*tert*-butoxicarbonil-3-aminopiperidin. El producto fue usado sin purificación.

3-(5-Morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-4-(3-piperidilamino)hidroquinolin-2-ona

El producto fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de *tert*-Butil-3-{[3-(5-morfolin-4-inbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinolil]-amino}-

piperidincarboxilato usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. El grupo t-buroxicarbonil es removido bajo la reacción condicional. LC/MS m/z 445.4 (MH+), R_t 1.73 minutos.

Ejemplo 22

tert-Butil-3-({[3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinil]-amino}-metil)piperidincarboxilate

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1-_tert_-butoxicarbonil-3-aminometilpiridin. El producto fue utilizado sin purificación.

3-(5-Morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-4-[(3-piperidinilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la bencilación de _tert_-Butil-3-({[3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinil]-amino}metil)-piperidincarboxilate usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 459.6 (MH+), R_t 1.71 minutos.

Ejemplo 23

4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolil-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1,1-dimetiletilendiamina. El producto fue usado sin purificación.

4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de 4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-

bencilhidroquinolil-2-ona usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 433.4 (MH+), R_t 1.55 minutos.

Ejemplo 24

3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 2-aminometiltetrahidrofuran. El producto fue usado sin purificación.

3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de 3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-1-bencilhidroquinolin-2-ona usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 446.5 (MH+), R_t 2.19 minutos.

Ejemplo 25

4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1-*tert*-butoxicarbonil-1-metiletilenodiamina. El producto fue usado sin purificación.

4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de 4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-

bencilhidroquinolin-2-ona usando el procedimiento del Ejemplo 16. El grupo t-butoxicarbonil es removido bajo condiciones de reacción. LC/MS m/z 419.4 (MH+), R_t 1.50 minutos.

Ejemplo 26

tert-butil-3-{[3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinolil]amino}-pirrolidin carboxilato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1-_tert_-butoxicarbonil-3-aminopirrolidin. El producto fue utilizado sin purificación.

3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de _tert_-butil-3-{[3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinolil]amino}-pirrolidin carboxilato usando el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 431.4 (MH+), R_t 1.50 minutos.

Ejemplo 27

4-[((2S)-2-amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando (2S)-2-_tert_-butoxicarbomilamino-4-metilpentilamina. El producto fue usado sin purificación.

4-[((2S)-2-amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de 4-[((2S)-2-amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 461.4 (MH+), R_t 1.78 minutos.

Ejemplo 28

t-butoxicarbonil protegido 4-[((2S)-2-amino-4-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando (2S)-2-*tert*-butoxicarbomilamino-4-metilbutilamina. El producto fue usado sin purificación.

4-[((2S)-2-amino-4-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo luego de la desbencilación de 4-[((2S)-2-amino-4-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. El grupo t-butoxicarbonil es removido bajo las condiciones de la reacción. LC/MS m/z 447.5 (MH+), R_t 2.96 minutos.

Ejemplo 29

4-amino-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método D usando amoníaco en un tubo de vidrio sellado. El producto fue usado sin purificación.

4-amino-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo brillante luego de la desbencilación de 4-amino-3-(5-morfolin-4-ilbencimidazol-2-il)-1-bencilhidroquinolin-2-ona usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16 y purificado por HPLC fase-reversible. LC/MS m/z 362.3 (MH+), R_t 1.61 minutos

Ejemplo 30

3-bencimidazol-2-il-4-hidroxi-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C usando etil 2-bencimidazol-2-ilacetato. El producto obtenido es un sólido blanco y es usado sin purificación adicional. LC/MS m/z 368.4 (MH+), R_t 2.99 minutos.

3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 3-bencimidazol-2-il-4-hidroxi-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto crudo fue usado sin purificación.

Ejemplo 31

3-bencimidazol-2-il-4-(metilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando metilamina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 291.3 (MH+), R_t 1.64 minutos.

Ejemplo 32

3-bencimidazol-2-il-4-(etilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando etilamina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 305.3 (MH+), R_t 2.01 minutos.

Ejemplo 33

3-bencimidazol-2-il-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 2-aminometiltetrahidrofuran y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 261.2 (MH+), R_t 1.74 minutos

Ejemplo 34

3-bencimidazol-2-il-4-[(4-piperidilmetil)amino]hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1-*tert*-butoxicarbonil-4-aminometilpiperidina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desprotección y desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 374.3 (MH+), R_t 1.29 minutos.

Ejemplo 35

3-bencimidazol-2-il-4-[(4-fluorofenil)amino]hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 4-fluoroanilina y, 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El compuesto del título fue obtenido luego de desbencilación como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 371.2 (MH+), R_t 1.92 minutos.

Ejemplo 36

3-bencimidazol-2-il-4-(metoxiamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando O-metilhidroxilamina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un

sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 307.3 (MH+), R_t 1.77 minutos.

Ejemplo 37

3-bencimidazol-2-il-4-(bencimidazol-6-ilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 5-aminobencimidazol y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 393.4 (MH+), R_t 1.41 minutos.

Ejemplo 38

3-bencimidazol-2-il-4-(fenilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando anilina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 353.4 (MH+), R_t 2.38 minutos.

Ejemplo 39

3-bencimidazol-2-il-4-(quinuclidin-3-ilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 3-aminoquinuclidina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-

2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 386.4 (MH+), R_t 1.82 minutos.

Ejemplo 40

3-bencimidazol-2-il-4-[(imidazol-5-ilmetil)amino]hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 4-aminometil-1H-imidazol y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 357.4 (MH+), R_t 1.34 minutos.

Ejemplo 41

3-bencimidazol-2-il-4-(morfolin-4-ilamino)hidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 4-aminomorfolina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 362.4 (MH+), R_t 1.42 minutos.

Ejemplo 42

3-bencimidazol-2-il-4-hidrazinohidroquinolin-2-ona

El compuesto del título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando hidraxina y 3-(bencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona. El

producto fue obtenido luego de la desbencilación, como un sólido amarillo usando el procedimiento se describe en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 292.3 (MH+), R_t 1.17 minutos.

Ejemplo 43

3-bencimidazol-2-il-4-oxohidroquinolin-2-ona

3-bencimidazol-2-il-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona (1 eq) fue disuelto en DMA, y CuCN (10 eq) fue añadido en una porción. La mezcla de la reacción fue agitada a 90° C durante la noche. La mezcla resultante fue dejada enfriar a temperatura ambiente, agua fue añadida, y un precipitado naranja fue removido por medio de filtración. El sólido fue tratado con una solución de $FeCl_3$ hidratado a 70° C por una hora. La suspensión fue centrifugada y la solución removida. El sólido resultante fue lavado con 6N HCl (2 veces), Na_2CO_3 saturado (2 veces), agua (2 veces) y liofilizado. El polvo resultante fue disuelto en 1mL de ácido tríflico y calentado a 60° C durante la noche. La mezcla resultante fue enfriada a 0° C y agua fue añadida lentamente. LiOH saturado fue añadido en gotas a una suspensión de pH 8, luego el sólido fue filtrado y lavado con agua (3 veces). El producto fue purificado con HPLC fase – reversible para dar como resultado el producto deseado. LC/MS m/z 287.1 (MH+), R_t 1.89 minutos.

Ejemplo 44

Etil 2-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)acetato

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1 usando 4,5-dimetilbenceno-1,2-diamina. El aceite crudo amarillo fue purificado primero por cromatografía de silica gel (96.5:3.0:0.5, CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N), y luego por recristalización de

tolueno para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC/MS m/z 233.1 (MH+), R_t 1.73 minutos.

3-(5,2-dimetilbencimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C usando 2-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)acetato. El material crudo fue purificado por cromatografía de silica gel (96.5:3.0:0.5, CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N), para producir el compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS m/z 396.2 (MH+), R_t 3.60 minutos.

3-(5,2-dimetilbencimidazol-2-il)-4-cloro-1-bencilhidroquinolin-2-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 3-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-bencilhidrquinolin-2-ona. El compuesto del título fue obtenido como un sólido naranja amarilloso. LC/MS m/z 414.2 (MH+), R_t 2.47 minutos.

***tert*-butil3-{[3-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinolil]amino}-piperidincarboxilato**

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D usando 1-*tert* butoxicarbonil-3-aminopiperidin. El material crudo fue purificado por cromatografía silica gel (99:1, CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N), para producir el compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS m/z 578.5 (MH+), R_t 3.5 minutos.

3-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)-4-(3-piperidilamino)hidroquinolin-2-ona

tert-butil-3-{[3-(5,6-dimetilbencimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencil-4-hidroquinolil]-amino}-piperidincarboxilato fue desbencilado como se describe en el Ejemplo 16. El material crudo fue purificado por HPLC fase-reversible para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC/MS m/z 388.4 (MH+), R_t 1.61 minutos.

Ejemplo 45

3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetomitrilo

Etil cianoacetato (1.5 eq) y 2,3-diaminopiridin (1 eq) fueron calentados a 185° C por 30 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el sólido negro fue triturado con éter. El producto deseado fue entonces obtenido como un polvo café oscuro. LC/MS m/z 159.1 (MH+), R_t 0.44 minutos.

Etil 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato

3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetomitrilo fue suspendido en EtOH, y HCl gaseoso fue burbujeado por 3 horas. La suspensión inicial parecía disolverse, pero un precipitado comenzo a formarse casi automáticamente. La mezcla de la reacción fue dejada a enfriar a 0° C y una solución fría de $NaHCO_3$ saturada fue añadida cuidadosamente. $NaHCO_3$ sólido fue también añadido para dar un valor de pH de 7.6. La fase acuosa fue luego extraída con EtOAc, y los extractos orgánicos fueron secados ($NaHCO_4$). Luego de la operación del solvente bajo presión reducida el residuo fue purificado con cromatografía de silica gel (10% MeOH en CH_2Cl_2 con 1% Et_3N) produciendo un sólido café claro. LC/MS m/z 206.1 (MH+), R_t 0.97 minutos.

4-Amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona.

LiHMDS (3.0 eq) fue añadido a etil 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato (1.0 eq) en THF a -78° C. Luego de 20 minutos, una solución de 2-aminobencenocarbonitrilo (1.1 eq) en THF fue añadido. La mezcla resultante fue dejada a calentar a temperatura ambiente, agitada por 3 horas, y luego reflujada durante la noche. La mezcla fue dejada a enfriar a 0° C y apagada con una solución acuosa NH_4CL saturada. Un precipitado se formó, fue filtrado, y fue lavado repetidamente con éter para producir un sólido café claro. LC/MS m/z 278.2 (MH+), R_t 1.82 minutos.

Ejemplo 46

6-Morfolin-4-il-3-nitropiridin-2-amina

Morfolin (4 eq) fue añadido a una suspensión de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) en CH_3CN, y la mezcla de la reacción fue agitada a 70° C por 5 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, y el residuo fue triturado con éter para producir el compuesto deseado como un polvo amarillo brillante. LC/MS m/z 225.0 (MH+), R_t 1.79 minutos.

Etil (5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)acetato

A una solución de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) en EtOH fue añadido Pd/C (0.1 eq). La vasija de reacción fue repetidamente purificada con hidrógeno y agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) por 18 horas. Etil 3-etoxi-3-iminopropanoato hidrocloruro (2.0 eq) fue añadido en una porción, y la mezcla de la reacción fue reflejada durante la noche. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada por medio de un tapón de Celite, y el tapón fue lavado con EtOH. Luego de la evaporación del solvente bajo presión

reducida, el residuo fue purificado por cromatografía silica gel (5% MeOH en CH_2Cl_2 con 1% Et_3H) dando como resultado un sólido café. LC/MS m/z 291.3 (MH+), R_t 1.71 minutos.

4-Amino-3-(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona

El compuesto del título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 45, Método E usando etil 2-(5-morfolin-4-ilimidazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetato y 2-aminobenceno carbonitrilo, con un procedimiento modificado. Luego de apagarlo con una solución acuosa saturada de cloruro de amoníaco, dos fases fueron separadas y la fase acuosa extractada con EtOAc. Durante el reposo, un sólido fue formado y un precipitado de los extractos orgánicos. El precipitado, un sólido café oscuro, fue filtrado y secado. La purificación por cromatografía fase-reversible produjo el producto deseado como un sólido rojizo. LC/MS m/z 363.2 (MH+), R_t 2.20 minutos.

Ejemplo 47

4-Amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona

LiHMDS (3.0 eq) fue añadido a 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato (1.0 eq) en THF a -78° C. Luego de 20 minutos, una solución de 2-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolil-4-il]benzonitrilo (1.1 eq) en THF fue añadida. La mezcla resultante fue dejada a calentar a temperatura ambiente, agitada por 2 horas y luego calentada a 60° C durante la noche. La mezcla fue dejada a enfriar a 0° C y apagada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (5 veces) y los extractos orgánicos fueron recolectados,

secados (Na_2SO_4), y concentradas. El producto crudo fue purificado por HPLC. LC/MS m/z 391.2 (MH+), R_t 2.35 minutos.

Ejemplo 48

Etil {5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}acetato

6-Cloro-3-nitro-2-aminopiridin (1.0 eq) y 3-(dimetilamino)pirrolidin (1.1 eq) fueron disueltos en CH_3CN y diisopropiletiamina (2.0 eq) fue añadido. La reacción fue calentada a 70° C durante la noche. La solución fue enfriada a temperatura ambiente, y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado con éter y agua y secado al vacío LC/MS m/z 552.2 (MH+), R_t 1.09 minutos. El producto aislado (1.0 eq) y 10% Pd/C (0.1 eq) fue suspendida en EtOH anhidro a temperatura ambiente. El frasco de reacción fue evacuado y subsecuentemente llenado con H_2. La mezcla resultante fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Etil 3-etoxi-3-iminopropanoato hidrocloruro (2.0 eq) fue añadido después y la mezcla resultante fue calentada a reflujo durante la noche. La solución fue luego filtrada por medio de Celite y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue suspendido en CH_2Cl_2 y NH_4OH concentrado fue añadido hasta obtener un pH de 11. El NH_4Cl formado fue filtrado. Las dos fases fueron separadas y la fase orgánica fue secada (Na_2SO_4). La evaporación del solvente y la trituración del residuo con éter dieron como resultado un polvo verde claro. LC/MS m/z 318.1 (MH+), R_t 1.11 minutos.

4-Amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}acetato

LiHMDS (3.5 eq) fue añadido a {5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}acetato (1.0 eq) en THF a -40° C. Luego de 10 minutos, una solución de 2-aminobencencarbonitrilo (1.1 eq) en THF fue añadida. La mezcla resultante fue dejada a calentar a temperatura ambiente, agitada por una hora y luego calentada a 60° C durante la

noche. La mezcla fue dejada a enfriar a temperatura ambiente y apagada con NH_4Cl (aq, saturado). La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (5 veces). El producto sale de la solución orgánica durante la extracción. La evaporación del solvente bajo presión reducida produjo un sólido café que fue triturado repetidamente con MeOH y acetona para obtener un polvo amarillo verdoso. LC/MS m/z 390.2 (MH+), R_t 1.48 minutos.

Ejemplo 49

2-(4-Etilpiperazinil)-6-nitrobencenocarbonitrilo

2,6-dinitrobencencarbonitrilo (1.0 eq) y etilpiperazin (3.6 eq) fueron disueltos en DMF. La solución resultante fue calentada a 90° C por 2 horas. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua. Un precipitado fue formado que fue filtrado para producir un sólido café. LC/MS m/z 260.1 (MH+), R_t 1.69 minutos.

6-Amino-2-(4-etilpiperacidin)bencenocarbonitrilo

2-(4-Etilpiperazinil)-6-nitrobencencarbonitrilo (1.0 eq) fue disuelto en EtOH y EtOAc. El frasco fue purificado con N_2, y 10% Pd/C (0.1 eq) fue añadido. El frasco fue evacuado y purificado con H_2 tres veces. La mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada por medio de Celite, y la lámina de filtración fue lavada con EtOAc. El solvente fue removido *in vacuo* para producir un sólido amarillo. LC/MS m/z 231.2 (MH+), R_t 1.42 minutos.

4-Amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-(4-etilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona

t-BuLi (3.1 eq) fue añadido a etil 2-bencimidazol-2-acetato (1.0 eq) y 6-amino-2-(4-etilpiperazinil)bencencarbonitrilo (1.0 eq) en THF a 0° C. La reacción fue agitada durante la

noche. La mezcla resultante fue apagada con NH_4Cl (aq, saturada) y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas bajo Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo* para producir un sólido café. El material crudo fue triturado con CH_2Cl_2 y MeOH para producir un sólido color canela. LC/MS m/z 389.1 (MH+), R_t 1.80 minutos

Ejemplos 50-154

Los materiales iniciales 2-aminobenzonitrilo o anhídridos isotoicos usados para la síntesis de los Ejemplos 50-154 son reconocidos para aquellos conocedores de este campo. Son comercialmente adquiribles o sintetizados siguiendo los ejemplos mostrados anteriormente (ej. Ejemplos 1, 2, y 49) el anhídrido 6-cloro-1-(fenilmetil)-2H-3,1-benzoxacina-2,4(1H)-diona fue sintetizado siguiendo los métodos generales de la síntesis de anhídridos isotoicos descritos en *J. Med. Chem.* **1981,** *24* (6), 735 y *J.Heterocycl. Chem.* **1975,** *12*(3) 565.

Los bencimidazoles acetatos fueron formados por arildiaminas reactivas con etil 3-etoxi-3-iminopropanoato hidrocloruro como mostrado en el Ejemplo 1. Las diaminas requeridas usadas en la síntesis son reconocidas para una persona conocedora del campo y pueden ser sintetizadas siguiendo los Métodos 1-9. Los anhídridos isotoicos fueron emparejados con el bencimidazol, acetato usando Métodos C y D. El 2-aminobenzonitrilo fue emparejado con los benzoles acetatos usando el Método B, el Método de unión del Ejemplo 49, o el procedimiento general establecido a continuación.

Método E

LiHMDS (3-4 eq) fue añadido a el bencimidazol acetato (1.0 eq) en THF (a una temperatura constante oscilando entre –78° C a 0° C). Luego de 20 minutos, una solución de

2-aminobenzonitrilo (1.1 eq) en THF fue añadida. La mezcla resultante fue dejada calentar a temperatura ambiente, agitada por 1-3 horas y calentada a aproximadamente 40° C-65° C (1hora a 12 horas). La mezcla fue enfriada a 0° C y apagada con NH_4Cl (aq, saturada). La fase acuosa fue extraida con CH_2Cl_2 o EtOAc, y los extractos orgánicos fueron recolectados, secados (Na_2SO_4), y filtrados. La evaporación del solvente fue hecha bajo presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía silica get o HPLC dando como resultado productos 4-amino quinolinona.

Ejemplo	***Nombre***	***LC/MS m/z* (MH+)**
50	4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389.4
51	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	420
52	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	420
53	3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona	374.2
54	3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona	408.1
55	4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1-metilquinolin-2(1H)-ona	403.2
56	4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	361.2
57	4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	368.2
58	4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389.4
59	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	375.2

60	4-amino-3-(6-metil-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	376
61	4-amino-3-{5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	390.1
62	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfin-4-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	408.2
63	4-amino-3-{5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	376.2
64	4-amino-3-[5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	389.2
65	4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2-(1H)-ona	389.2
66	4-amino-6-cloro-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423
67	Etil{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]piperazin-1-il}acetato	447.2
68	4-amno-3-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403.1
69	3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-(1H)-ona	403.3
70	4-amino-3-[6-/1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	44.3
71	2-(4-amino-2-oxo-1,-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-6-ácido carboxílico	321.2
72	4-amino-5-(metoxi)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	405.3
73	4-amino-3-{6-[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)	403.3
74	{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]piperazin-1-il}ácido acético	419.2
75	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	386.1
76	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	386.1
77	4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	389.1
78	4-amino-3-(5-{("s,5S)-2-[(dimetilamino)metil]-5-metilmorfolin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	433.3

79	4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2/1H)-ona	409.2
80	4-amino-6-cloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423.1
81	4-amino-5,6-dicloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	457.2
82	4-amino-5,6-dicloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443.2
83	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	384.2
84	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona	390.1
85	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	362.2
86	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]quinolin-2(1H)-ona	390.2
87	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	84.1
88	4-amino-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	469.2
89	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-(metoxi)quinolin-2(1H)-ona	307.1
90	4-amino-3-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	321.1
91	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1H-bencimidazol-2-il}-5-(metoxi)qinolin-2(1H)-ona	420,2
92	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	362.2
93	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona	390.2
94	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilmetilpiperazin-2(1H)-ona	375.1
95	4-amino-5,6-dicloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	430
96	3-{5-[(2-morfolin-4-iltil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	391.3
97	4-amino-3-{5-[(3-pirrolidin-1-ilpeopil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	404
98	4-amino-3-{5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	420.4

99	4-amino-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	380
100	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamin)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	407
101	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	295
102	4-amino-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	380
103	4-amino-3-{5-[(tetrahidrofuran-2-ilmeti)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	377
104	4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	398
105	4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazl-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393
106	4-amino-3-(5-{[2-(metoxi)eil]ox}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	351
107	4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-metilpiperazn-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	411
108	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona	407.1
109	4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393.1
110	4-amino-5-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	409.1
111	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-l}quinolin-(1H)-ona	423.1
112	4-amino-5-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423.1
113	4-amino-6-cloro-3-{5-[3-/dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	441
114	4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfil-4-l]-3-(3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(2H)-ona	391.2
115	4-amino-3-(6-tiomorfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	378.4
116	4-amino-3-[5-(4-ciclohexlpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443.1
117	4-amino-3-{6-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	417.1

118	4-amino-3-[6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	438.3
119	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona	376.3
120	4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona	410.2
121	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida	431.3
122	4-amino-3-(5-{[4-(1-metiletilpiperazin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quiolin-2(1H)-ona	431.3
123	4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil]-1H-bencimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona	420.2
124	4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil]-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	471.1
125	4-amino-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403.3
126	4-amino-3-[5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	394.5
127	3-{5-[/4-acetilpiperazin-1-l)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}-4-aminoquinolin-2(1H)-ona	431.3
128	4-amino-3-(5-{[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	417.4
129	4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin—il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	417.4
130	4-amino-3-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	431.4
131	Metil 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato	353.2
132	4-amino-3-[5-(1,3'-bipirrolidin-1´-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	415.5
133	4-amino-3-[5-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	370.2

134	4-amino-5,6-bis(metiloxi)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	435.5
135	2-(4-amino-2-oxo-1,2-digidroquinolin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida	405.3
136	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida	417.2
137	4-amino-3-{5-[(5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	415.2
138	4-amino-3-{5-[(4-ciclohexilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-on	471.6
139	4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-iletil)amino]-1H-bencimidazol-2-ul}quinolin-2(1H)-ona	403.2
140	Etil 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidin-1-carboxilato	447.3
141	4-amino-3-[5-({[(5R)-5-[(metiloxi)metil]pirrolidin-3-il}amino)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	405.2
142	4-amino-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	383.3
143	4-amino-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	375.2
144	4-amino-5-fluoro-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	401.3
145	Etil 4-{[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidin-1-carboxilato	465.5
146	4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393.3
147	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona	357.1
148	4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-bromoquinolin-2(1H)-ona	357.1
149	4-amino-3-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	357.1
150	N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol—carboxamida	333.1
151	4-amino-3-(5-tien-2-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	359.2

152	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N,N-dimetil-1H-bencimidazol-5-sulfonamida	384.1
153	4-amino-6-yodo-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	501.1
154	4-amino-3-(5-{2-[(dimetilamino)metil]-morfolin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	419.2

Ejemplo 155-270

Los Ejemplos 155 a 270, en la siguiente Tabla, fueron sintetizados usando el Método que se describen arriba como Métodos 1-15 y aquellos establecidos en los Esquemas y otros Ejemplos o modificados como lo pueden hacer aquellos técnicos con habilidades razonables en este campo usando materiales comercialmente encontrados.

Ejemplo	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
155	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-cloro-6-iodoquinolin-2(1H)-ona	547
156	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona	431
157	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona	401
158	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona	422
159	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol2-il)-7-cloroquinolin-2(1H)-ona	421
160	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona	465

161	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carbonitrilo	411
162	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	404
163	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-bis(mtiloxi)quinolin-2(1H)-ona	447
164	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-dicloroquinolin-2(1H)-ona	455
165	1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxamida	531
166	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(3-hidroxipropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	478
167	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	448
168	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona	404
169	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona	508
170	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	491
171	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)quinolin-2(1H)-ona	471
172	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
173	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	490
174	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	423

175	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(3-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona	508
176	1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-carboxamida	531
177	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona	401
178	6-(3-acetilfenil)- 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
179	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-cloroquinolin-2(1H)-ona	421
180	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	491
181	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(ciclopropilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	460
182	N-{3-[4-[(3R)-1-azabaciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-midazo[4,5-b]piridin-2-il)-il]fenil}acetamida	521
183	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona	503
184	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-7-(1H-bencimidazol-2-il)-3-(3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	472
185	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-piridin-2-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	525
186	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-piperidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona	488
187	6-cloro-3-(3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	298
188	Etil 1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxilato	560

189	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(1-benzotien-2-il)quinolin-2(1H)-ona	519
190	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-pirrolidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona	474
191	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-/trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona	532
192	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(metoxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	494
193	Etil 1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-carboxilato	560
194	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(4-etilfenil)quinolin-2(1H)-ona	491
195	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-metilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	476
196	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona	401
197	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-(2,4.diclorofenil)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	532
198	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona	531
199	3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona	305
200	4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	329
201	4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	279
202	4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-6-il]ácido benzoico	525
203	4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-6-il]benzamida	524

204	N-{3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-6-il]fenil}acetamida	538
205	3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-6-il]ácido benzoico	525
206	4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-6-il]ácido benzoico	525
207	N-{3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-6-il]acetamida	538
208	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-cloro-6-(2-metilfenil)quinolin-2(1H)-ona	511
209	4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-7-carbonitrilo	411
210	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(metoxi)quinolin-2(1H)-ona	417
211	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]benzamida	506
212	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	434
213	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-7-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona	464
214	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona	555
215	3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]ácido benzoico	573
216	4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-7-piperdin-1-il-1,2-dihidroquinolin-6-il]ácido benzoico	590

217	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(metiloxi)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]quinolin-2(1H)-ona	571
218	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-8-metilquinolin-2(1H)-ona	401
219	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona	422
220	3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-metil-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	374
221	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
222	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
223	3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-diflouro-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	396
224	3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-diflouro-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	382
225	3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	439
226	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
227	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
228	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
229	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
230	6-cloro-4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	468
231	4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
232	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piperidin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494

233	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
234	4-{[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	494
235	4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	494
236	4-{[(2S)-2-amino-3-metilbutil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	482
237	4-({[4-(aminometil)fenil]metil}amino)-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	516
238	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	480
239	4-{[(1R)-1-(aminometil)propil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	468
240	4-{[(1S)-2-amino-1-(pentilmetil)etil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	530
241	6-cloro-3-{[3-(metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	537
242	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}quinolin-2(1H)-ona	570
243	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	524
244	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-1-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	508
245	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	488
246	6-cloro-3-{[3-(1H-imidazol-2-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	505

247	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	488
248	6-cloro-4{[(2-metil-1-piperidin-4-il-1H-bencimidazol-5-il)metil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	454
249	6-cloro-3-{[(2-metil-1-piperidin-4-il-1H-bencimidazol-5-il)metil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	624
250	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(2-pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
251	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	466
252	4-{[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino}-6-cloro-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	507
253	4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	507
254	4-({[4-(aminometil)fenil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	529
255	6-cloro-4-{[(2-(metilamino)metil]amino}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	467
256	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}quinolin-2(1H)-ona	550
257	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}quinolin-2(1H)-ona	583
258	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	507
259	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	479
260	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	493

261	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(2-piperidin-2-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	508
262	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
263	7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
264	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	507
265	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-{[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}quinolin-2(1H)-ona	493
266	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-{[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino}quinolin-2(1H)-ona	493
267	6-cloro-4-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2-(1H)-ona	521
268	6-cloro-4-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2-(1H)-ona	521
269	4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
270	6-(3-aminofenil)-4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	478

Procedimiento de Ensayo

Ensayo *In vitro* Quinaza para receptor Quinaza Tirosina

La actividad Quinaza de varias proteínas de Quinaza Tirosina puede ser medida por ATP y una péptida apropiada o una proteína tirosina conteniendo sustrato, y ejemplificando la

transferencia de la mitad de un fosfato al residuo de la Tirosina. Las proteínas recombinantes correspondientes al campo citoplásmico de flt-1 (VEGFR1), CDR (BEGFR2), y receptores vfgf fueron expresados en células de insectos Sf9 usando un sistema de expresión báculo-virus (In Vitrógeno) y purificada vía interacción con anticuerpos Glu (para Glu-epitope "tagged constructs") o por Cromatografía Metal Ion (para His6 "tagged constructs"). Para cada ensayo, los compuestos ensayados fueron diluidos serialmente en DMSO luego mezclados con la apropiada reacción "buffer" Quinaza más HATP. La proteína Quinaza y el apropiado sustrato de peptidabiotinilada fue añadido para dar un volumen final de 100 µL, la reacción fue incubada por 1-2 horas a temperatura ambiente y parada por la adición de 50 µL de 45 mM EDTA, 50 mM Hepes pH 7.5. La mezcla de la reacción detenida (75 µL) fue transferida a una lámina streptavidin revestida con microtiter (Boehringer Mannheim) e incubada por una hora. El producto peptidofosforilado fue medido con el sistema fluorescente de tiempo de resolución DELFIA (Wallac), usando un anticuerpo anti-fosfotirosino PT66 Eu-rotulado con la modificación que el ensayo "buffer" fue suplementado con 1 mM $MgCl_2$ para la dilución de anticuerpos. El fluorescente de tiempo de resolución fue leído con un Wallac 1232 fluorómetro DELFIA. La concentración de cada compuesto por 50% de inhibición (IC_{50}) fue calculado por una regresión no lineal usando un "software XL Fit data analysis".

Flt-1, KDR, y bFGFR Quinazas fue ensayado en 50 mM Hepes pH 7.0, 2mM $MgCl_2$, 10 mM $MnCl_2$, 1 mM NaF, 1nM DTT, 1 mg/ml BSA, 2 µM ATP, y 0.42 µM bioetil-GGGGQDGKDYIVLPI-NH_2. Flt-1-KDR y bFGFR Quinazas fueron añadidos a 0.1 µg/mL, 0.05 µg/mL, 0.1 µg/mL respectivamente.

Cada uno de los siguientes compuestos fue sintetizado y ensayado usando los procedimientos descritos anteriormente:

3-{5-[2-(etilanilino)etoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-aminofenoxi-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 3-{6-[[2-(dimetilamino)-etil]-(metil)amino]-1H-bencimidazol-2-il}4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 4-hidroxi-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(3-amino-1-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3-quilonilil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida; 3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-4-quinolinacarbonitril; 4-amino-3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[6-(3-amino-1-pirrolidinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)quinolinona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-N,N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidin]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-1H-bencimidazol-6-carboximidamida; 4-amino-3-[5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(1-piperidinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(2-tienil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-{5[3-(1-pirrolidinil)propoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-{5[3-(4-morfolinil)propoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(3,5-dimetil-1-piperazinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-

[hidroxi(oxido)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(4-metil-1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(1-metil-3-piperidinil)oxi]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-[hidroxi(óxido)amino]-3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-3-{5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-bencimidazol-2-il}-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(2-piridinilmetoxi)-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-fluoro-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidin]-1H-bencimidazol-2-il}-6-fluoro-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(metilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(etilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-{[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino}-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-[(4-piperidinilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(4-fluoroanilino)-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(1H-bencimidazol-6-ilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-anilino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(metoxiamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-[(1H-imidazol-5-ilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(4-morfolinilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-hidrazino-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-

metoxietil)amino]-3-[6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-hidroxietil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-(metoxiamino)-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-(3-piperidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(3-piperidinilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona;3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-(3-pirrolidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-amino-4-metilpentil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-amino-3-metilputil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-4-(3-piperinidilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-aminociclohexil)amino]-3-[mofonilin-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-aminociclohexil)amino]-3-[mofonilin-1H-bencimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-hidroxibenzo[g]quinolin-2H(1H)-ona; 4-amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-morfolin-4-il-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2-(1H)-ona; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(diemtilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(diemtilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-

2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1-etilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)ona; 4-amino-3-[6-(piridin-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-metil-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(2R,5S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-bencimidazol-2il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)ona; 4-amino-6-cloro-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; etil{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]piperazin-1-il}acetato; 4-amino-3-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(1,4-biperidin-1'-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)1H-bencimidazol-6-ácido carboxílico; 4-amino-5-(metiloxi)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{6-[(1-metiletil)piperazin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]piperazin-1-il}ácido acético; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-etilpiperazil-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{(2S,5S)-2-[(dimetilamino)metil]-5-metilmorfolin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-

amino-6-cloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]- 1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]- 1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1H-bencimidazol-2-il}-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 3-{5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(3-morfolin-1-ilpropil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-

il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[2-(metiloxi)etil]oxi}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-tiomorfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{6-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-hidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-(5-{[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-{5-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}-4-aminoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[4-(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-

il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[4-(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; metil 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato; 4-amino-3-[5-(1,3'-biopirrolidin-1'-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-bis(metiloxi)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida; 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-{5-[(5-metil-2,5-diazabicilo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(4-ciclohexilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-iletil)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; etil 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidin-1-carboxilato; 4-amino-3-[5-({(5R)-5-[(metiloxi)metil]pirrolidin-3-il}amino)-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-fluoro-3-{5-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; etil 4-{[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidin-1-carboxilato; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-2-ilamino)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-(5-tien-2-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-

3-il)-N,N-dimetil-1H-bencimidazol-5-sulfonamida; 4-amino-6-iodo-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)amino]-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-{2-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-cloro-6-iodoquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carbonitrilo; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-dicloroquinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxamida; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(3-hidroxipropil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-{[2-(ilmetilamino)etil]amino}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-

bencimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-(3-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-carboxamida; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona; 6-(3-acetilfenil)-4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(ciclopropilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; N-{3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,2dihidroquinolin-6-il]fenil}acetamida; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-piridin-2-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-piperidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; etil 1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxilato; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(1-benzotien-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-pirrolidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-

ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; etil 1-[4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-carboxilato; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-(4-etilfenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-metilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-(2,4-diclorofenil)-3-(3H-imidazo[4,5-b]-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]ácido benzoico; 4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzamida; N-{3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil}acetamida; 3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]ácido benzoico; 4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]ácido benzoico; N-{3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil}acetamida; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-cloro-6-(2-metilfenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carbonitrilo; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-

il]benzamida; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-7-(dimetilamina)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-iodoquinolin-2(1H)-ona; 3-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]ácido benzoico; 4-[4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-2-oxo-7-piperidin-1-il-1,2-dihidroquinolin-6-il[ácido benzoico; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-8-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-metil-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 3-[(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-[(1H-bencimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-[(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 3-[(1H-bencimidazol-2-il)-6,-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-[(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-[(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(2S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicilo[2.2.2]oct-3-

ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piperidin-3-ilmetil)amino]quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]quinolin-2-(1H)-ona; 4-{[(1R, 2R)-2-aminociclohexil]amino}6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol)quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(2S)-2-amino-3-metilbutil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-({[4-(aminometil)fenil]metil}amino)-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(1R)-1-(aminometil)propil]amino}-6-cloro-3(5-morfolin-4-il-1H-bencemidazol-2-il)-4-[pirrolidin-2-ilmetil]amino]quinolin-2-(1H)-ona; 4-{[(1R)-1-(aminometil)propil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-{[(1S)-2-amino-1-(fenilmetil)etil]amino}-6-cloro-3-(-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[2-.(metilamino)-etil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[(2-metil-1-piperidin-4-il-1H-bencimidazol-5-il)metil]amino}-3-(5-morfolin-il-1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-(2-pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2-(1H)-ona; 4-{[(1R,"R)-2-aminociclohexil]amino}-6-cloro-3-

[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-(1H)-ona; 4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-({[aminometil]fenil}metil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-{[2-(metilamino)etil]amino}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-e-il]-4-{[3-4-metilpiperazin-1-il]propil}amino}quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazil-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(2pirrolidin-1-iletil)amino]quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazil-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazil-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-(piperidin-4-ilamino) quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-2-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2il)quinolin-2(1H)-ona; 7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benicmidazol-2-il)-4-piperidin-3-ilamino)quinolin-2-(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-4-{[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil])amino}quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-({[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-({[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il(-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona y 6-(3-aminofenil)4-[(3S)-1-azabicilo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona.

Cada uno de los compuestos anteriores da un valor IC_{50} de menos de 10μM con respecto a VEGFR1, VEGFR2 y vFGF.

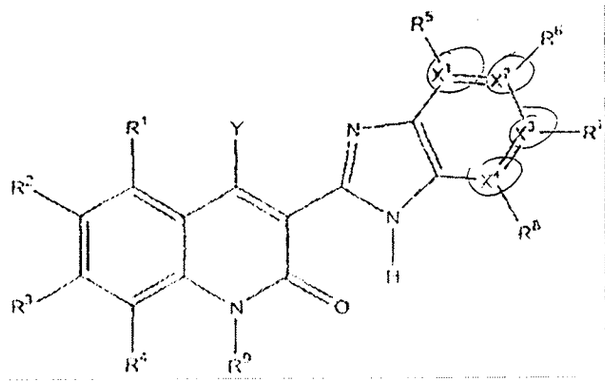
Se entiende que los compuestos orgánicos según este invento pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Puesto que las estructuras químicas dentro de estas especificaciones pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, se entiende que la invención incluye cualquier forma tautomérica de la estructura mostrada.

Se entiende que la invención no está limitada a las versiones descritas aquí para ilustración sino que abarca todas las formas posibles las cuales caen dentro del alcance de las siguientes solicitudes.

294

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: **CPT 11** y un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero



II

en donde,

Y es seleccionada de los grupos consistentes de H, -OH, grupos $-OR^{10}$, SH, SR^{11}, grupos $-NR^{12}R^{13}$, -CN, grupos $-C(=O)-R^{14}$, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no

295

sustituidos;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados de grupos conteniendo C y N y al menos unodeX^1,X^2, X^3 ó X^4 es N.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, grupos -OR^{15}, grupos -NR^{16} R^{17}, grupos -$C(=O)R^{18}$, -SH, grupos -SR^{19}, grupos -$S(=O)R^{20}$, grupos -$S(=O)2R^{21}$, grupos amidinilo sustituidos o no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos o no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos o no sustituidos, o grupos heterocicliloxialquilo sustituidos o no sustituidos; R^5 está ausente o es H si X^1 es N, R^6 está ausente o es H si X^2 es N, R^7 está ausente o es H si X^3 es N, y R^8 está ausente o es H si X^4 es N.

R^9 es seleccionado de grupos conteniendo de -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquiloamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos

300

296

dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, y grupos -C(=O)-arilo;

R^{10} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)$_2$, grupos -C(=O)N(arilo)$_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), $-NH_2$, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)$_2$, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -N(arilo)$_2$, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)N(heterociclilo)$_2$, grupos C(=O)N(alquilo)(heterociclilo), y grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclilo);

R^{11} y R^{19} pueden ser iguales o diferentes y pueden ser seleccionados independientemente de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos;

R^{12} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos;

R^{13} es seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, $-NH_2$, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos

297

alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)0-arilo, $-C(=O)NH_2$, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos $-C(=O)N(alquilo)_2$, grupos $-C(=O)N(arilo)_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)-heterociclilo, -C(=O)-O-heterociclilo, grupos C(=O)NH(heterociclilo), grupos $-C(=O)-N(heterociclilo)_2$, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterociclilo), grupos-C(=O)N(arilo)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{14} es seleccionado de grupos conteniendo de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos $-N(alquilo)_2$, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos $-N(arilo)_2$, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos -NH(heterociclilo), grupos -N(heterociclilo)(alquilo), grupos -N(heterociclilo)(arilo), y grupos $-N(heterociclilo)_2$;

R^{12} y R^{13} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenido de N- sustituidos o no sustituidos;

R^{15} es seleccionado de grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y

302

298

no sustituidos, grupos heterociclilalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)NH_2, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(ariio), grupos -C(=O)N(alquilo)$_2$, grupos -C(=O)N(arilo)$_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclilo)(alquilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, (heterociclilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{16} es seleccionado de H, grupos conteniendo grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos.

R^{17} seleccionado de grupos conteniendo H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, -NH_2, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)NH_2, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)$_2$, grupos -C(=O)N(arilo)$_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no

299

sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)-heterociclilo, -C(=O)-O-heterociclilo, grupos -C(=O)NH(heterociclilo), grupos -C(=O)-N(heterociclilo)$_2$, grupos -C(=O)N(alquilo)(heterociclilo), grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclilo), grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^{16} y R^{17} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenidos de N- sustituidos o no sustituidos; y

R^{18}, R^{20}, y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos -NH(alquilo), grupos NH(arilo), grupos -N(arilo)$_2$, grupos -N(alquilo)$_2$, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilo sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquilo)OH, grupos -N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos -N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y en donde

cada grupo alquilo es independientemente 1-10 átomos de carbono; cada grupo alquenilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo alquinilo es independientemente 2-10 átomos de carbono; cada grupo arilo es independientemente un grupo fenilo; cada grupo heterociclilo es independientemente seleccionado a partir de un grupo pirrolidinilo, bipirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piperidinilo,

300

bipiperidinilo, diazapanilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, oxidotiomorfolinilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, o imidazolilo.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PP 16038.044		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/10463	04 April 2003 (04.04.2003)	05 April 2002 (05.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
IPC(7): C07D 417/14, 413/14, 43/14; A61K 31/47 and US Cl.: 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 363		
Applicant		
CHIRON CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
23 September 2003 (23.09.2003)	08 June 2004 (08.06.2004)
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Hong Liu Telephone No. 703 308-1235

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☒ the international application as originally filed.

☒ the description:
pages 1-167 as originally filed
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

☒ the claims:
pages 168-242 , as originally filed
pages NONE , as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

☒ the drawings:
pages none , as originally filed
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE , as originally filed
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination(under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in printed form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

☒ the description, pages none

☒ the claims, Nos. none

☒ the drawings, sheets/~~fig~~ none

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

** Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*

*** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-10, 13-22	YES
	Claims 11, 12, 23	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-10, 13-22	YES
	Claims 11, 12, 23	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-23	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 11, 12, and 23 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by MERCK & CO. INC. (WO 01/28993 A2). The MERCK & CO. INC. reference teaches the compounds of the instant invention (see compounds made throughout the document).

Claims 11 ,12, and 23 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over MERCK & CO. INC. (WO 01/28993 A2). The MERCK & CO. INC. reference teaches a generic group of benzoimidazole derivatives (see formula I, page 5), in particular where Z is of formula IIA which can be quinoline-2-one, etc. Thus, one of ordinary skill in the art would have been motivated to select the claimed compounds from the genus of the reference since such compounds would have been suggested by the reference as a whole.

Claims 1-10 and 13-22 the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the compounds and compositions of the present invention if the invention is entitled to the priority date.

Claims 1-23 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

---------- NEW CITATIONS ----------

with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

304

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference: PR 16038.044

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/10463	04 April 2003 (04.04.03)	05 April 2002 (05.04.02)

Title of invention: Quinolinone Derivatives

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CHIRON CORPORATION
4560 Horton Street
Emeryville, CA 94608
United States of America

Telephone No.: 510.655.8730
Facsimile No.: 510.655.3542
Teleprinter No.: N/A
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

RENHOWE, Paul A.
262 Stetson Drive
Danville, CA 94506
United States of America

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

PECCHI, Sabina
5834 Merriewood Drive
Oakland, CA 94506
United States of America

State *(that is, country)* of nationality: IT

State *(that is, country)* of residence: US

[X] Further applicants are indicated on a continuation sheet.

ternational application No.
PCT/US03/10463

305

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MACHAJEWSKI, Timothy D.
2514 Norwalk Court
Martinez, CA 94553
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SHAFER, Cynthia M.
4868 El Grande Place
El Sobrante, CA 94803
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

TAYLOR, Clarke
612 Adams Street
Albany, CA 94706
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MCCREA, William R.
1040 Amito Drive
Berkeley, CA 94705
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

[X] **Further applicants are indicated on another continuation sheet.**

International application No.
PCT/US03/10463

306

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MCBRIDE, Christopher
4504 Lawton Avenue
Oakland, CA 94609
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

JAZAN, Elisa
520 McLaughlin Avenue
Richmond, CA 94805
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HEISE, Carla
436 Hawthorne Lane
Benicia, CA 94510
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/US03/10463

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is [X] agent [ ] common representative

and [X] has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

[ ] is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s) /common representative is hereby revoked.

[ ] is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official The address must include postal code and name of country.)*

COLLIER, Steven W.
Chiron Corporation
Intellectual Property
PO Box 8097
Emeryville, CA 94662-8097

Telephone No.
510.923.3774

Facsimile No.
510.655.3542

Teleprinter No.
42,429

Agent's registration No. with the Office

[ ] **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

[X] the international application as originally filed.

the description
[ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 34

the claims
[ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
[ ] as amended under Article 34

the drawings
[ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 34

2. [ ] The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. [ ] The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

[X] which is the language in which the international application was filed.
[ ] which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
[ ] which is the language of publication of the international application.
[ ] which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

International application No.
PCT/US03/10463

303
308

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. [X] fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ other *(specify)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Steven W. Collier

Steven W. Collier
Assistant Secretary
CHIRON CORPORATION

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

309

Annex to the Demand

International application No. PCT/US03/10463	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference PP 16038.044	Date stamp of the IPEA

Applicant: Chiron Corporation

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	490.00	P
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	146.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	636.00 TOTAL	

MODE OF PAYMENT

[X]	authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	[ ]	cash
[X]	cheque	[ ]	revenue stamps
[ ]	postal money order	[ ]	coupons
[ ]	bank draft	[ ]	other *(specify)*:

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ US

[ ] Authorization to charge the total fees indicated above.

[X] *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 03-1664

Date: September 22, 2003

Name: Steven W. Collier

Signature: Steven W. Collier

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

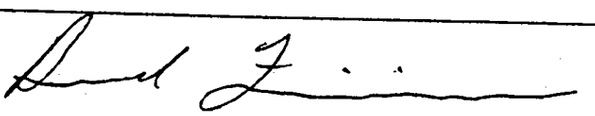
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	072121-0287
I	Title of invention	QUINOLINONE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	CHIRON CORPORATION
II-5	Address:	4560 Horton Street Emeryville, CA 94608-2916 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	510-923-3774
II-9	Facsimile No.	510-655-3542
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	RENHOWE, Paul A.
III-1-5	Address:	262 Stetson Drive Danville, CA 94506 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	PECCHI, Sabina
III-2-5	Address:	5834 Merriewood Drive Oakland, CA 94506 United States of America
III-2-6	State of nationality	IT
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MACHAJEWSKI, Timothy D.
III-3-5	Address:	2514 Norwalk Court Martinez, CA 94553 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	SHAFER, Cynthia M.
III-4-5	Address:	4868 El Grande Place El Sobrante, CA 94803 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	TAYLOR, Clarke
III-5-5	Address:	612 Adams Street Albany, CA 94706 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	McCREA, William R.
III-6-5	Address:	1040 Amito Drive Berkeley, CA 94705 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US

III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	McBRIDE, Christopher
III-7-5	Address:	4504 Lawton Avenue Oakland, CA 94609 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	JAZAN, Elisa
III-8-5	Address:	520 McLaughlin Avenue Richmond, CA 94805 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	HEISE, Carla
III-9-5	Address:	4560 Horton Street Emeryville, CA 94608-2916 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	FRIEDRICHSEN, Bernard
IV-1-2	Address:	Foley & Lardner 150 East Gilman Street P.O. Box 1497 Madison, WI 53701-1497 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	608-258-4281
IV-1-4	Facsimile No.	608-258-4258
IV-1-5	e-mail	bfriedrichsen@foleylaw.com
IV-1-5	Agent's registration No.	44,689

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	**Precautionary Designation Statement** In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	**Exclusion(s) from precautionary designations**	NONE
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	05 April 2002 (05.04.2002)
VI-1-2	Number	10/116,117
VI-1-3	Country	US

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

VI-2	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	**Check list**	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	167	-
IX-3	Claims	75	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	249	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**		
X-1-1	Name (LAST, First)	FRIEDRICHSEN, Bernard	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	

10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

316

072121-0287

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	**For receiving Office use only**				
0-1	International Application No.				
0-2	Date stamp of the receiving Office				
0-4	**Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet**				
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)			
0-9	**Applicant's or agent's file reference**	072121-0287			
2	**Applicant**	CHIRON CORPORATION, et al.			
12	**Calculation of prescribed fees**		fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2-1	Search fee	S	⇨	450	
12-2-2	International search to be carried out by		US		
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets)	b1	407		
12-4	Remaining sheets		219		
12-5	Additional amount	(X)	9		
12-6	Total additional amount	b2	1,971		
12-7	b1 + b2 =	B	2,378		
12-8	Designation fees Number of designations contained in international application		95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)		5		
12-10	Amount of designation fee	(X)	88		
12-11	Total designation fees	D	440		
12-12	PCT-EASY fee reduction	R	-125		
12-13	Total International fee (B+D-R)	I	⇨	2,693	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	20		
12-16	Total priority document fee	P	⇨	20	
12-17	**TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)**		⇨	3,403	
12-19	**Mode of payment**		authorization to charge deposit account		
12-20	**Deposit account instructions** The receiving Office:		United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.		✓ [signature]		

317

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

072121-0287

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	50-2350
12-22	Date	04 April 2003 (04.04.2003)
12-23	Name and signature	FRIEDRICHSEN, Bernard

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-3	Validation messages Names	Green? Applicant 2.: Where several first/given names are indicated, they should preferably be separated by a comma. Please verify.
		Green? Applicant 4.: Where several first/given names are indicated, they should preferably be separated by a comma. Please verify.
		Green? Applicant 5.: Where several first/given names are indicated, they should preferably be separated by a comma. Please verify.
		Green? Applicant 7.: Last name should preferably be entered in capital letters. Please verify.
		Green? Applicant 7.: Where several first/given names are indicated, they should preferably be separated by a comma. Please verify.
		Green? Applicant 8.: Last name should preferably be entered in capital letters. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.

318

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

072121-0287

		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/10463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 417/14, 413/14, 43/14; A61K 31/47
US CL : 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 363
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 363

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/28993 A2 (MERCK & CO. INC) 26 April 2001 (26.04.2001), whole document.	11, 12, 23
P, X	US 2002/0107392 A1 (RENHOWE et al) 8 August 2002 (08.08.2002) whole document.	1-23
P, X	US 2003/0028018 A1 (RENHOWE et al) 6 Feburary 2003 (06.02.2003) whole document.	1-23
P, X	US 2002/0103230 A1 (RENHOWE et al) 1 August 2002 (01.08.2002) whole document.	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 May 2003 (28.05.2003)

Date of mailing of the international search report
12 JUN 2003

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer
Hong Liu
Telephone No. 703 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

320

PATENT COOPERATION TRE. Y

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
STEVEN W. COLLIER
CHIRON CORPORATION
INTELLECTUAL PROPERTY
PO BOX 8097
EMERYVILLE, CA 94662-8097

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

NOV 2003
Received
Chiron Corporation
Intellectual Property

Applicant's or agent's file reference 072121-0287		Date of Mailing (day/month/year) 12 NOV 2003 REPLY DUE within 1 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/US03/10463	International filing date (day/month/year) 04 April 2003 (04.04.2003)	Priority date (day/month/year) 05 April 2002 (05.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): C07D 417/14, 413/14, 43/14; A61K 31/47 and US Cl.: 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 369		
Applicant CHIRON CORPORATION		

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

11/17/03, LWB
CAS
PPLV638 044
12/12/03 - RSD
for Int Written Opinion

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).~~

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 *bis*.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 05 August 2004 (05.08.2004)

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Hong Liu Telephone No. 703 308-1235

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (July 1998)

DOCKETED
BY [illegible] DATE 11/24/03
TIC
BY [illegible] DATE 11-24-03
ACTION (DUE DATE) Reply for 1-mo
Written Opinion (Optional)
(12-12-03)

RECEIVED
NOV 21 2003

325

WRITTEN OPINION

Intern. il application No.
PCT/US03/10463

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

☒ the international application as originally filed

☒ the description:
pages 1-167, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☒ the claims:
pages 168-242, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☒ the drawings:
pages none, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination(under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in printed form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

☒ the description, pages none

☒ the claims, Nos. none

☒ the drawings, sheets/fig none

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."*

Form PCT/IPEA/408 (Box I) (July 1998)

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/10463

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-10, 13-22	YES
	Claims 11, 12, 23	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-10, 13-22	YES
	Claims 11, 12, 23	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-23	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 11, 12, and 23 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by MERCK & CO. INC. (WO 01/28993 A2). The MERCK & CO. INC. reference teaches the compounds of the instant invention (see compounds made throughout the document).

Claims 11 ,12, and 23 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over MERCK & CO. INC. (WO 01/28993 A2). The MERCK & CO. INC. reference teaches a generic group of benzoimidazole derivatives (see formula I, page 5), in particular where Z is of formula IIA which can be quinoline-2-one, etc. Thus, one of ordinary skill in the art would have been motivated to select the claimed compounds from the genus of the reference since such compounds would have been suggested by the reference as a whole.

Claims 1-10 and 13-22 the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the compounds and compositions of the present invention if the invention is entitled to the priority date.

Claims 1-23 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

WRITTEN OPINION

Inte. ional application No.
PCT/US03/10463

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:
The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

Form PCT/IPEA/408 (Supplemental Box) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/10463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 417/14, 413/14, 43/14; A61K 31/47
US CL : 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 363
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 546/157, 156, 155; 514/312; 544/60, 128, 363

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/28993 A2 (MERCK & CO. INC) 26 April 2001 (26.04.2001), whole document.	11, 12, 23
P, X	US 2002/0107392 A1 (RENHOWE et al) 8 August 2002 (08.08.2002) whole document.	1-23
P, X	US 2003/0028018 A1 (RENHOWE et al) 6 Feburary 2003 (06.02.2003) whole document.	1-23
P, X	US 2002/0103230 A1 (RENHOWE et al) 1 August 2002 (01.08.2002) whole document.	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 May 2003 (28.05.2003)

Date of mailing of the international search report
12 JUN 2003

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Hong Liu
Telephone No. 703 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

Daniel Ortiz

325

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-110920- -00011-0000

Fecha: 2009-10-13 15:34:10 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 40

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-584

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **04-110.920**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.,** domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 08472 notificado por fijación en lista 24 de julio de 2009, relacionado con el concepto técnico No. 770, nos permitimos manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONALES

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada **DERIVADOS DE QUINOLINONA** cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud, como fue originalmente presentada, y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones dirigidas a la composición farmacéutica que comprende el **compuesto CPT 11 (irenotecan) y el compuesto de la fórmula (I)**. El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio.

1.2 La patente divisional titulada **DERIVADOS DE QUINOLINONA** cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud, como fue originalmente presentada, y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 1 reivindicación dirigida a la composición farmacéutica que comprende el **compuesto 5-FU (5-fluorouracil) y el compuesto de la fórmula (II)**. El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio.

1.3 La patente divisional titulada **DERIVADOS DE QUINOLINONA** cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud, como fue originalmente presentada, y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 1 reivindicación dirigida a la composición farmacéutica que comprende el **compuesto CPT 11 (irenotecan) y el compuesto de la fórmula (II)**. El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

a) Capítulos reivindicatorios correspondientes, dado que los extractos y la memoria descriptiva se presentaron con nuestro memorial del 3 de octubre de 2008.

b) Copia de los recibos de pago No 08-71,753; 08-71,754 y 08-71,755 todos del 9 de septiembre de 2008, que corresponden a los valores de las tasas oficiales por concepto de la presentación de las tres solicitudes divisionales y la obtención de los respectivos certificados que también fueron presentados el 3 de octubre de 2008.

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta los documentos de cesión y el documento de poder otorgado a mi favor, junto con la prueba de existencia y representación legal del solicitante, los cuales obran en la solicitud original.

1.3 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que las solicitudes divisionales que ahora presento, se benefician de la fecha de presentación de la prioridad de la solicitud inicial, es decir, de la prioridad estadounidense 10/116,117 del 5 de abril de 2002.

1.4 Finalmente, me permito aclarar que las solicitudes divisionales no involucran ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial y obedecen al deseo del solicitante de superar la objeción de unidad de invención y claridad, manifestadas por el señor examinador en el oficio No. 08472 y en el oficio No. 9222 fijados en las fechas 24 de julio de 2009 y 11 de julio de 2008, respectivamente.

Sea este el momento para respetuosamente hacer un llamado al examinador para que basándose en el artículo 36 acepte las solicitudes divisionales presentadas, bajo el entendido que la única razón para no aceptar una solicitud divisional es que su objeto constituya una ampliación de la divulgación realizada en la solicitud original. De ninguna manera, la fatal de claridad o de unidad de invención puede ser causal de la no aceptación de una solicitud divisional, pues la ley no señala que el no cumplimiento de estos requisitos sea causa para la no admisión a trámite de una divisional.

En este orden de ideas, el correcto estudio de estas solicitudes debe llevar a la aceptación de toda solicitud divisional que no amplíe la divulgación contenida en la solicitud original y si dicha solicitud presenta algún defecto de claridad, unidad de invención, novedad o nivel inventivo, ese Despacho debe emitir una acción oficial

327

para que las objeciones relativas a estos requisitos sean superadas, tal como lo establece el artículo 45 de la Decisión 486.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 04-110.920

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se restringió la composición farmacéutica a la composición que comprende el **compuesto 5-FU y el compuesto de la fórmula (I)**. El sustento para esta solicitud se encuentra en la memoria descriptiva y en el antiguo capítulo reivindicatorio

2.2 Se restringieron los significados de los sustituyentes Y, Z, R^1 a R^{13}, debido a dichas restricciones se cancelaron los significados para sustituyentes como R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21} y R^{25} entre otros.

2.3 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 2 a 6, 8 a 11 y 13.

2.4 Se renumeró la antigua reivindicación 7 como la nueva cláusula 2 y las antiguas reivindicaciones 12 y 14 como las nuevas cláusulas 3 y 4 respectivamente.

2.5 Se agregaron las nuevas reivindicaciones 5 y 6 dirigidas a composiciones específicas. El sustento para estas dos nuevas reivindicaciones se encuentra a lo largo de la memoria descriptiva y principalmente en los folios 351 a 365 como se presentó la solicitud originalmente.

El sustento detallado para las anteriores modificaciones se presenta en la siguiente tabla:

Reivindicación	Elemento reivindicado	Sustento
1	$Y = -NR^{12}R^{13}$	Folio 261, líneas 1 a 5 de la descripción.
1	$Z = NR^{14}$	Folio 260 de la descripción último párrafo.
1	R^1, R^2 =H, F y Cl	Folio 236, línea 3 de la descripción.
1	R^3, R^4 = H	Folio 236, línea 3 de la descripción.
1	R^5, R^6, R^7, R^8, = H Grupo heterocyclyl no sustituido	Folio 236 de la descripción, tercer párrafo y folio 266 último párrafo.

5	R^6, R^7 = piperazina no sustituido	Folio 266, segundo párrafo.
1	R^9 = H	Folio 268, segundo párrafo.
1	R^{14} = H	Folio 260 antepenúltimo párrafo.
1	R^{12} y R^{13} = H	Folio 261 línea 5 de la descripción.
1	heterociclil = grupo pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, piridinil ó piperidinil	Folio 266 último párrafo y folio 175 segundo párrafo de la descripción.
4	5-FU + 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona.	Folio 135, 269, 340 y 358. Ejemplo 109 de la descripción.
6	5-FU + 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino) pirrolidinil-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	Folio 290 última línea hasta la línea 5 de la página 291 y folios 336 a 337. Ejemplo 50 de la descripción.

En este sentido, me permito decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de brindar claridad y unidad de invención a la solicitud pues se restringieron los grupos para disminuir la complejidad química de las estructuras, de acuerdo con lo sugerido por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar nuevamente copia de los recibos con número: 08-71,773; 08-71,920; 08-71,817; 08-71,818 y 08-71819, todos del 9 de septiembre de 2008, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto al capítulo reivindicatorio.

3. Claridad de la solicitud

En cuanto a las objeciones planteadas por el señor examinador en sus conceptos técnicos No.1839 del 11 de julio de 2008 y el concepto técnico No. 770 del 24 de julio de 2009, respetuosamente nos permitimos manifestar que con la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud original y los capítulos reivindicatorios de las tres solicitudes divisionales, ahora existe coherencia entre el contenido de la divulgación originalmente presentada y la materia que se desea reivindicar, toda vez que se fundamenta en la información relacionada con las ventajas que se pueden obtener de la combinación de los agentes anticancerígenos 5-FU e CPT-11 (irotecan) con los compuestos específicos ahora reivindicados para las fórmulas (I) y (II), ahora definidas en la reivindicación 1 de la solicitud original de las solicitudes divisionales.

329

En este orden de ideas, nos permitimos manifestar que con la limitación del alcance del componente de fórmula (I) y (II) de la composición reivindicada, es claro que no existe ninguna yuxtaposición con el documento WO0128993 mencionado de manera general por el señor examinador.

Sobre este particular, manifestamos que los compuestos de fórmula (I) y (II), que son el segundo componente de las composiciones reclamadas en la presente invención, **fueron restringidos específicamente a un grupo amino sobre el hetero-anillo del grupo quinolino**, compuestos que no son revelados ni sugeridos por la anterioridad citada por el examinador. Por consiguiente, cualquier objeción de novedad o nivel inventivo de este componente en vista de la anterioridad WO0128993 queda cabalmente superada.

4. Supuesta ampliación del alcance de la solicitud como fue originalmente presentada

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 770, folio 584 que:
"*Asimismo, el capítulo reivindicatorio de la solicitud originalmente allegada ante esta dependencia y que reposa en los folios 312 a 375 [...]en ningún tiempo mencionaron las combinaciones específicas correspondientes a la cláusulas 14 de los pliegos reivindicatorios de las solicitudes divisionales 04-110920 y 04-110920A. En consecuencia, dicha materia amplia el objeto de la solicitud originalmente reivindicada y por ende incumple las disposiciones normativas del artículo 36 de la Decisión 486...*
Por otra parte, las combinaciones específicas tampoco encuentran sustento en el aparte descriptivo de la solicitud, toda vez que el sustento de la misma se orienta hacia los procedimientos de síntesis del componente (II) de la combinación, tal y como se evidencia de la lectura del capítulo descriptivo y sus ejemplos 50 a 270 de la Tabla."

En relación con lo anterior, atentamente nos permitimos manifestar que aunque la solicitud en estudio no establezca de manera **explícita** las combinaciones específicas de las antiguas reivindicaciones No. 14 (ahora reivindicación 4) presentadas en el capítulo reivindicatorio de 04-110920 (5-FU y 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperzina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)ona) y en el capítulo reivindicatorio de 04-110920A (CPT-11 y 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperzina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)ona)), la solicitud es clara en afirmar en los folios 135 y 269 que **cualquier combinación de la medicina anticáncer 5-FU (5-fluoorourasil) ó CPT-11 (irenotecan) con un compuesto de la fórmula (I) se encuentra abarcada por el alcance original de la solicitud**.

Siendo así, respetuosamente dirigimos la atención de ese despacho a los folios 340 (Ejemplo 109) y 358 (cuarta línea) de la descripción como se presentó originalmente donde el solicitante explícitamente manifiesta que entre los diferentes compuestos cubiertos dentro del alcance de la fórmula (I) se encuentra el compuesto del ejemplo 109, que corresponde con el compuesto cuestionado por esa Superintendencia, el cual en el nuevo pliego de reivindicaciones se menciona en la cláusula 4.

330

Así las cosas, una correcta lectura de la solicitud debe llevar a establecer que dentro del alcance de la invención original se encuentran las combinaciones de 5-FU o CPT-11 con cualquier compuesto de fórmula I, incluidos los compuestos mencionados en el ejemplo (4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona) y en el ejemplo 109 (4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona).

Por tanto, la solicitud si divulgada inicialmente la combinación de 5-FU con 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona y la combinación de CPT-11 con 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona.

Adicionalmente, resulta contradictorio lo manifestado en el concepto técnico No. 770 toda vez que, por un lado se objeta la claridad de la solicitud por ser los compuestos de fórmula (I) y (II) "complejos" en las opciones de sustitución y por otro lado, cuando se especifican los sustituyentes y con ellos los compuestos se habla de una supuesta ampliación.

Así las cosas, comedidamente solicitamos a ese despacho retirar las objeciones relacionadas con la supuesta ampliación de la materia en cuanto a las combinaciones específicas, pues las mismas sí hacen parte de la materia originalmente divulgada en la solicitud.

Adicionalmente, como se demostró en nuestro memorial del 7 de mayo de 2008 con la copia del Poster Presentado en la reunión del AAAR en abril de 2002, se puso de manifiesto que un compuesto representativo (ejemplo 50) denominado CHIR 200131 (4-amino-3-[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2-(1H)-ona) mostró efectos sinérgicos al ser combinado con 5-FU y CPT-11 en un modelo de injertos heteroplásticos de tumor de colon KM12L4a en ratones que tenían dichos injertos heteroplásticos de tumor.

De hecho, ese despacho puede constatar que los compuestos ahora reclamados a través de las reivindicaciones 1 de la presente familia de patentes, claramente muestran una estructura **4-amino-3-benzimidazol-quinolin-2-ona** con un mínimo número de sustituyentes que abarcan los compuestos para los cuales se proporcionaron los datos confirmatorios que se presentaron con nuestro memorial del 7 de mayo de 2008 y del cual nuevamente volvemos a adjuntar copia informal. En dichos datos se comprueba la actividad sinérgica de la combinación de los agentes mencionados en la presente familia de solicitudes.

Lo anterior también reitera que el concepto inventivo reclamado, el cual es la combinación de una de las sustancias 5-FU y CPT-11 junto con un compuesto bien sea de la fórmula (I) ó fórmula (II), hace referencia a la combinación sinérgica de estas sustancias y no se estima necesario hacer una definición de sinergia en términos de las dosis terapéuticas de las sustancias requeridas, como lo afirma esa

oficina, dado que el efecto de la administración combinada de los fármacos, como se dijo anteriormente, muestra **incidencias positivas en ensayos con ratas en comparación a los resultados alcanzados cuando se administran los compuestos de manera individual**. Por consiguiente, se considera que no existe ninguna razón técnica o jurídica que obligue al solicitante a establecer dosis terapéuticas específicas de los componentes de la combinación novedosa reclamada, ya que se ha demostrado que la combinación como tal la que concede el efecto técnico sinérgico señalado.

En conexión con lo anterior, es necesario señalar que una persona medianamente versada en la materia esperaría de manera usual únicamente un efecto aditivo cuando combinara dos agentes anticancerígenos para tratar el cáncer. No obstante y como ya se ha explicado en los memoriales anteriores, los resultados registrados en la página 16 del Poster anexo, titulada "Tratamiento de dosis baja de CHIR 200131 en combinación con 5-FU o CPT 11 retarda el crecimiento de injertos heteroplásticos de tumor de colon KM12L4a. Las líneas 2, 4 y 6 de la tabla de resultados muestran que la T/C que se obtiene con la aplicación individual de los compuestos CHIR 200131, 5-FU y CPT-11 es superior a la reportada la combinación de CHIR 200131 con 5-FU o CHIR 200131 con CPT-11. Incluso, los resultados alcanzados con dichas combinaciones (T/C=0,25 o T/C=0,07) son inferiores a los resultados más promisorios y esperados si la combinación presentara un efecto aditivo (T/C=0,34 o T/C=0,08).

Siendo así, es claro que estamos en presencia de un efecto sinérgico que de ninguna manera es obvio ni predecible, aún cuando se conozca la existencia de los compuestos individuales que harán parte de la combinación.

Considerando la información anterior es evidente que la combinación reclamada muestra de manera sorprendente **efectos técnicos que van más allá de la simple sumatoria de los efectos individuales de los componentes** de la novedosa combinación, es decir, la combinación reclamada presenta efectos sinérgicos en el tratamiento del cáncer, **lo cual permite el uso de dosis más bajas, es decir, menos tóxicas de los agentes anticancerígenos en comparación con las dosis que se deben emplear cuando se administran de manera independiente**.

Estos efectos, simplemente no pueden ser susceptibles de derivación evidente pues una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado enseñanza o indicio en el estado del arte en cuanto a que una combinación de compuestos como el denominado CHIR 200131 (4-amino-3-[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il}quinolin-2-(1H)-ona) mostrara efectos sinérgicos y **no** aditivos al ser combinado con 5-FU y CPT-11. Más aún, dicha persona no habría encontrado evidente dicho efecto en injertos heteroplásticos de tumores de colon.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Bajo este acápite, el señor examinador formula en su concepto técnico No. 770, dos preguntas. La primera es "*¿Cuál es la ventaja técnica atribuida a la combinación de géneros funcionales y químicos (mezclas de sustancias activas), si ya se tenía conocimiento de la actividad anticancerígeno de cada uno de los componentes de la formulación cuando se administraban de manera independiente?*"

En relación con esta inquietud del señor examinador, es deseo del solicitante aclarar que la ventaja atribuida a la combinación es precisamente el sorprendente efecto técnico que sobrepasa la simple sumatoria de los efectos individuales de los componentes de la combinación. Aunque se conocía la actividad anticancerígeno de los componentes individuales, la combinación reclamada presenta **efectos sinérgicos** en el tratamiento del cáncer, como se mostró en la información anexada al memorial del 7 de mayo de 2008 y en la explicación dada en párrafos anteriores de este escrito.

En consecuencia, la combinación reclamada permite el uso de dosis más bajas de los componentes, es decir, cantidades menos tóxicas de dichos agentes anticancerígenos en comparación con las dosis que se deben emplear cuando se administran de manera independiente. Estos efectos, no podrían ser derivados de manera evidente, pues en la técnica anterior no se reportaba o sabía de posibles efectos sinérgicos de combinaciones como las reclamadas en la solicitud en estudio.

De otra parte, respecto a la segunda pregunta que formula el señor examinador en cuanto a que "*¿Cuál es el fundamento técnico sobre el cual el señor solicitante sustenta que el efecto puede extrapolarse a un variado grupo de géneros funcionales y químicos derivados del núcleo de la quinolinona de fórmulas (I) y (II) cuando este se combina con 5-FU o Irinotecan?*"

En relación con las bases técnicas sobre las cuales el efecto técnico puede ser extrapolado para todas las combinaciones reclamadas, es deseo del solicitante señalar que las reivindicaciones ahora presentadas muestran un género limitado de compuestos de fórmula (I) y (II) que tienen un gran núcleo estructural que es el grupo 4-amino-3-benzimidazol-quinolin-2-ona que es el grupo farmacóforo responsable de la actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) y (II). De hecho, en la descripción se pone de manifiesto que los compuestos que caen dentro de los géneros inhiben quinasas, esto se expresa claramente en los folios 351 a 366 de la solicitud como fue originalmente presentada cuando el solicitante explica que la actividad quinasa de varias proteínas de quinasa tirosina se midió por ATP y un péptido apropiado o una proteínas tirosina que contiene sustrato y en donde cada uno de los compuestos ahí mencionados fue probado para medir el valor de la IC_{50}, encontrándose que dicho valor fue menor de 10 micromolar respecto a VEGFR1, VEGFR2 y vFGF.

Como el señor examinador puede corroborar, en los folios 353 a 365 no se

nombran ni uno ni dos ni tres compuestos, sino una gran población representativa de los compuestos de fórmula (I) y (II) que mostrara la actividad anteriormente señalada permitiendo entonces afirmar que los compuestos de los géneros expuestos en la descripción presentan la actividad biológica indicada.

No obstante, con el fin de no desviar la discusión en cuanto a los requisitos de patentabilidad de la presente invención, el solicitante restringió drásticamente el alcance de los posibles compuestos de fórmula (I) y (II) a aquellos mencionados en los folios 353 a 365 para la familia de solicitudes del presente caso y de manera preferida a los ejemplos 50 y 109 del compuesto de la fórmula I. Como se indicó en nuestros memoriales anteriores, el compuesto CHIR 200131 es el compuesto del ejemplo 50, explícitamente reclamado en la reivindicación 6 de la solicitud parental y la solicitud divisional 1.

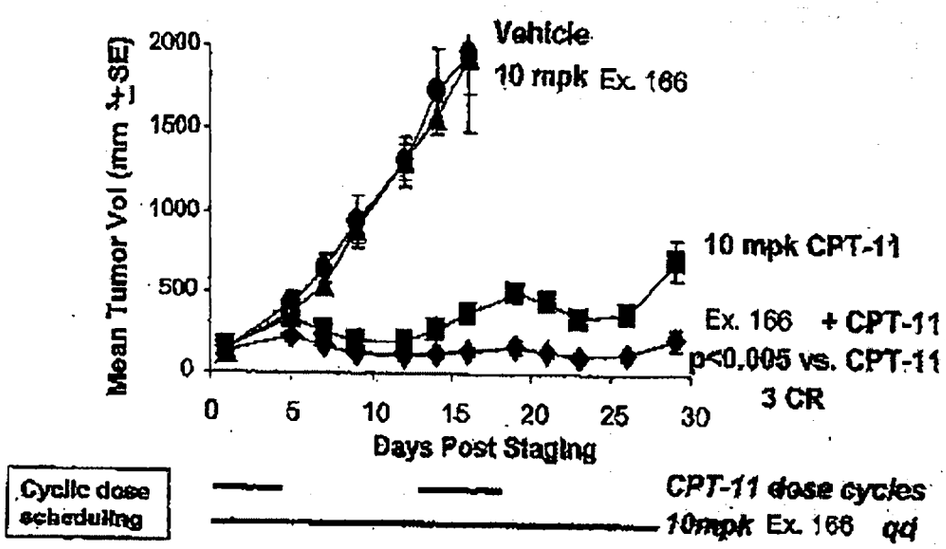
Ahora bien, como lo mencionamos en nuestro memorial de 07 de mayo de 2008, el efecto sinérgico entre el compuesto del ejemplo 109 con 5-FU o CPT-11, combinaciones explícitamente reclamadas en la reivindicación 4 de la solicitud parental y la solicitud divisional 1, también quedó demostrado, pues la publicación internacional WO2004/018419 (la cual fue cedida a Chiron Corporation, Novartis Vaccines Diagnostics, Inc.) describe estudios que usan agentes citotóxicos tales como CPT-11 (Irinotecan) y 5-FU en combinación con el compuesto que corresponde al ejemplo 109 de la presente solicitud en el tumor de colon KM12L4a y otros modelos de tumores. Tal y como se describe el párrafo [0766], página 439 de la publicación internacional WO2004/018419, y como se muestra en las figuras 5 a 8, donde se establece que:

"[0766] Los estudios de ***combinación*** *de terapia fueron hechos utilizando los citotóxicos estándar,* ***irinotecan y 5-FU****, en el modelo de tumor KM12L4a. Potenciación significativa de actividad fue vista, con los efectos más dramáticos en dosis bajas, inactivas de* ***4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona*** *como se muestra en la FIG. 5.* ***Un régimen de dosis cíclico del compuesto a 50 mg/kg en combinación con irinotecan dio excelentes resultados, con 3 regresiones completas y 7 regresiones parciales, tal y como se muestra en la FIG. 6.*** *Efectos sinergísticos y mayores de aditivos también fueron vistos con trastuyumab combinado con 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona en el modelo de tumor ovañano erbB2-sobreexpresado, SKOV3ipl (ver FIG. 7). Adicionalmente, las respuestas del tumor y las regresiones fueron mejoradas significativamente sobre cada agente de tratamiento simple en el modelo de tumor epidermoide A431 cuando el 44-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona fue combinado con ZD1839 (Iress) (ver FIG. 8). Estos datos sugieren que el 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H-bencimidizol-2-il]quinolin-2(1H)-ona tiene el potencial de ser una terapia ampliamente aplicable y efectiva para cánceres sólidos y hematológicos". (El resaltado es nuestro)*

Dado que en la mencionada figura 5 (anexa a continuación) muestra el efecto superior y sinérgico de la combinación de CPT-11 (irinotecan) con el compuesto del

ejemplo 109, es claro que existe un efecto inesperado logrado con la combinación y que dicho efecto no podía ser obvio ni podía derivarse de manera evidente de la información existente en el estado de la técnica.

FIG. 5



Finalmente, el señor examinador afirma en su concepto técnico que: *En consecuencia, el problema técnico y la solución aportada no tiene como asidero el diseño y desarrollo de un procedimiento de síntesis para la obtención de las fórmulas estructurales (I) y (II), por el contrario, se sustenta en la necesidad de diseñar técnicas para la administración de terapias y por ello lleva a reivindicar por parte del señor solicitante el diseño de formulaciones medicamentosas que contienen terapias combinadas, es decir, dos agentes activos en un mismo SENF (sistema de entrega farmacéutico).*

Así, una persona interesada en ejecutar la invención no encontraría el sustento técnico relacionado con la obtención de las composiciones y con el efecto inesperado que se deriva de la administración combinada de los activos dentro del capítulo descriptivo de la solicitud, toda vez que esta información no se encuentra consignada dentro de la divulgación aportada por el solicitante."

En cuanto a estas afirmaciones, respetuosamente nos permitimos manifestar que no estamos de acuerdo con las mismas, pues contrario a lo expuesto por el señor examinador, la memoria descriptiva muestra claramente que también hace parte de la invención las combinaciones que pueden ser preparadas mezclando un compuesto de la fórmula (I) ó (II) junto con uno de los agentes anticancerígenos 5-FU ó CPT-11 como así se establece en el folio 134 último párrafo hasta la línea 4 del folio 135 y folio 269. Es más, entre los folios 285 a 291 se explican las formas como puede ser formulada la composición, por ejemplo, en forma de gránulos, en polvo y tabletas, entre otras.

335

Sobre este particular, es necesario señalar que la obtención de las composiciones resulta ser un concepto ampliamente conocido por las personas versadas en la materia y con la información encontrada en los folios anteriormente citados, dichas personas pueden obtener las composiciones reclamadas y sabrán que el efecto técnico inesperado es sinergia lograda por la combinación de un compuesto de fórmula (I) ó (II) bien sea con el agente anticancerígeno 5-FU o CPT-11, independientemente de qué concentraciones de los dos componentes sean empleadas.

En consecuencia, el argumento emitido por el señor examinador carece de razones técnicas válidas que sustenten su apreciación, pues la persona versada en la materia con sus conocimientos y la información encontrada en la solicitud puede llevar a cabo las composiciones reclamadas en esta familia de invenciones.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho tanto en el oficio No. 08472 del 24 de julio de 2009 como en el oficio 9222 del 11 de julio de 2008, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC 41.654.882
T.P. 20824 CSJ

11

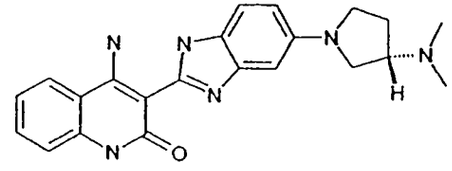
[0766] Combination therapy studies were done using the standard cytotoxics, irinotecan and 5-FU, in the KM12L4a colon tumor model. Significant potentiation of activity was seen, with the most dramatic effects at low, inactive doses of 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one as shown in FIG. 5. A cyclic dosing regimen of the compound at 50 mg/kg in combination with irinotecan gave excellent results, with 3 complete regressions and 7 partial regressions, as shown in FIG. 6. Synergistic and greater than additive effects were also seen with trastuzumab combined with 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one in the erbB2-overexpressing ovarian tumor model, SKOV3ip1 (see FIG. 7). Additionally, tumor responses and regressions were significantly improved over each single agent treatment in the A431 epidermoid tumor model when 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one was combined with ZD1839 (Iressa) (see FIG. 8). These data suggest that 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one has the potential to be a broadly applicable and effective therapy for solid and hematological cancers.

Metabolism and Pharmacokinetic Studies

[0767] Metabolism and pharmacokinetic studies were carried out on 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one. The compound was stable in human liver microsomes. It did not demonstrate a significant potential for inhibition of five common cDNA derived CYP isozymes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) having IC_{50}s of greater than 25 μM for each. In addition, the compound displays a half life adequate for once daily dosing. Thus, the compound displays favorable metabolic and pharmacokinetic properties.

Introduction

We have identified compounds in the amino benzimidazole quinolone series that are potent inhibitors of growth factor receptor kinases involved in antiangiogenic processes as well as tumor cell proliferation.



- IC50 for VEGFR1, VEGFR2, FGFR, PDGFR = 10 nM
- IC50 for c-ABL, ErB-2 and c-Kit between 50-500 nM
- IC50 for VEGF-induced endothelial cell proliferation = 30 nM

Preclinical in vivo efficacy has been demonstrated:

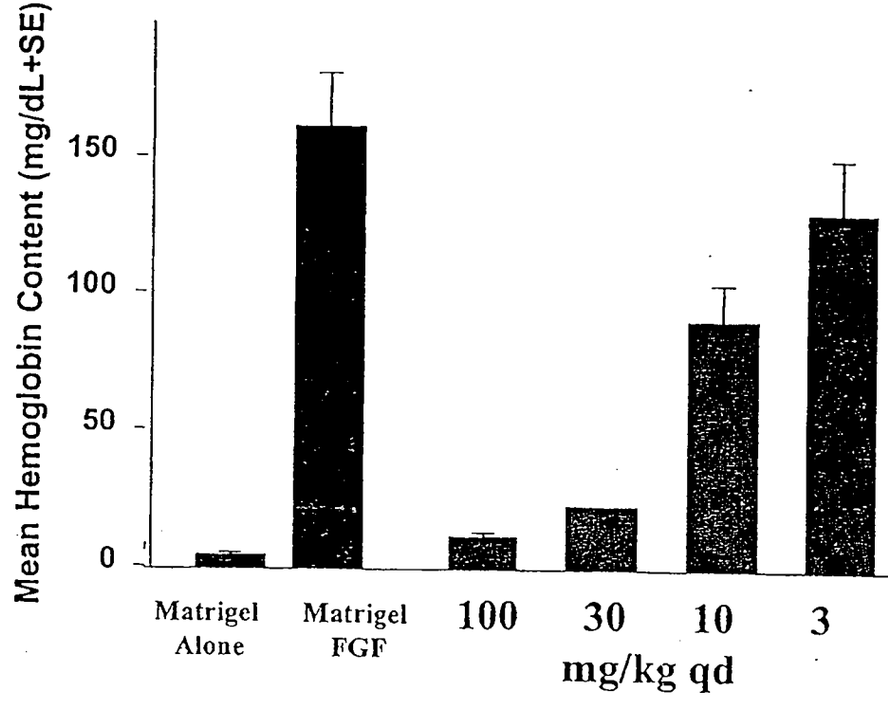
- Angiogenesis inhibition in the murine FGF-matrigel model
- Regression and stabilization of small and large tumors
- Inhibition of spontaneous lung and liver metastases
- Enhanced activity in combination with chemotherapy

METHODS AND RESULTS

I) Dose dependent inhibition of angiogenesis

<u>In vivo Matrigel Model</u>

- Matrigel supplemented with bFGF injected subcutaneously into mice
- Oral drug administration for 8 days
- Remove matrigel plug and quantitate hemoglobin concentration



Dose	% Inhibition vs. FGF	p value
100	92%	<0.001
30	85%	<0.001
10	47%	0.009
3	19%	0.28

II) Significant Activity in Diverse Preclinical Tumor Models

Subcutaneous human tumor xenografts:

Regression, stabilization and growth inhibition of small and large tumors

- KM12L4a colon
- DU145 and PC3 prostate

Metastatic tumor models

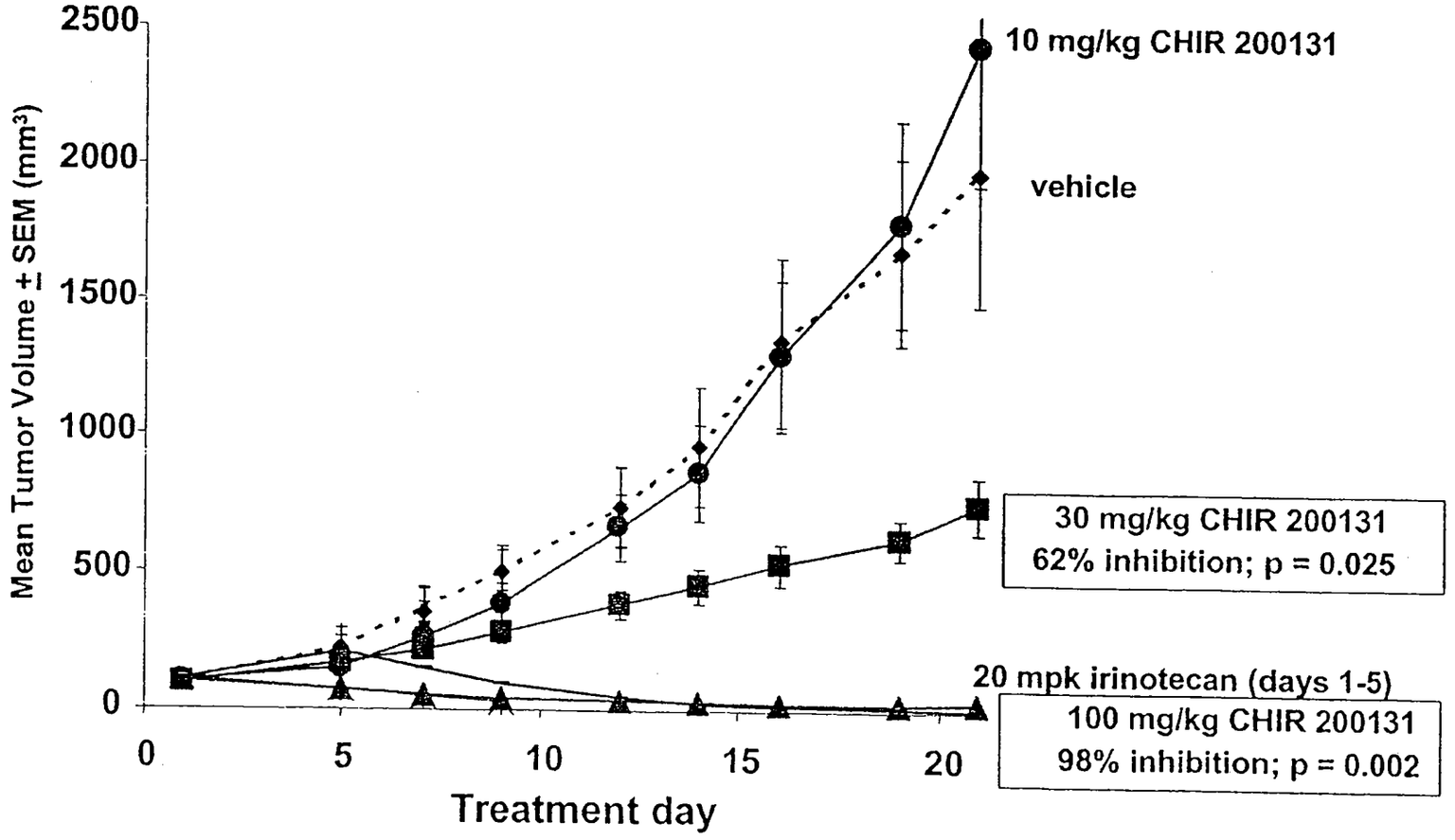
- 4T1 murine breast:
  SQ with spontaneous lung and liver metastases
- A549 human lung: *experimental lung metastases*
- PC3M human prostate: *experimental bone metastases*

In combination with chemotherapy

- Growth delay effects greater than single agents alone

CHIR 200131 induces regression and growth inhibition of KM12L4a human colon tumors

Once daily, oral dosing

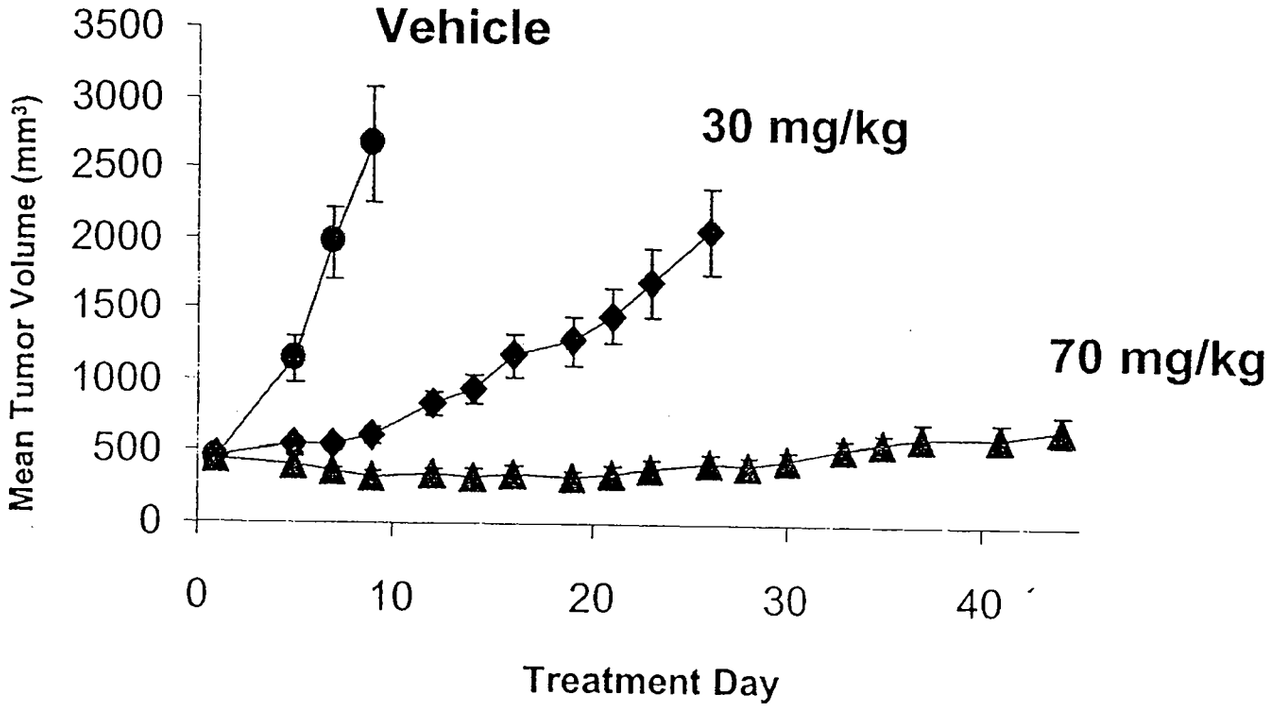


Significant tumor inhibition evident after 5-7 doses

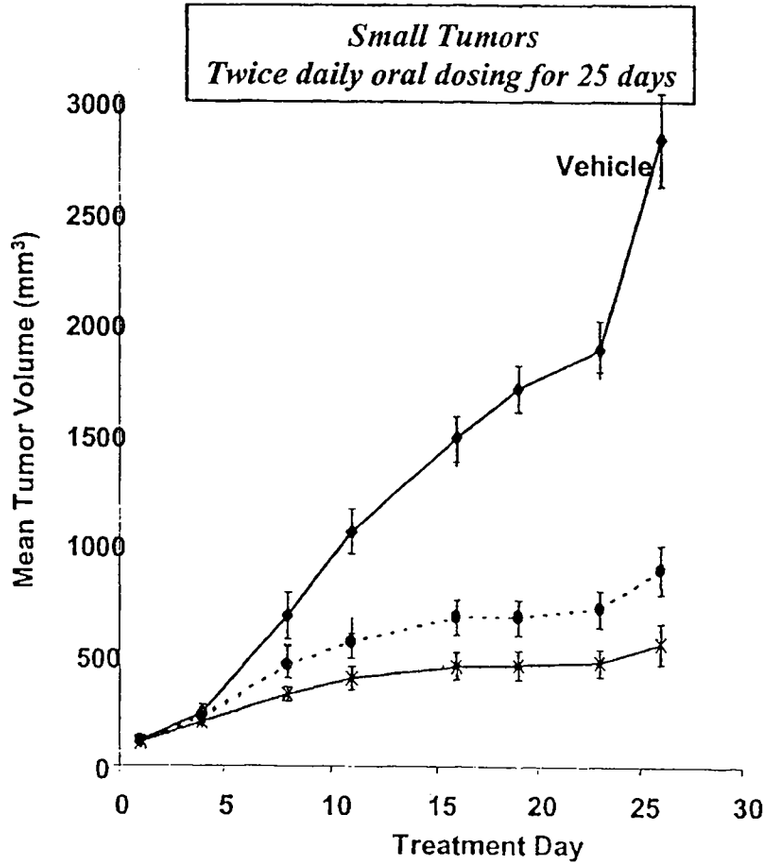
Treatment	Dose	Treatment Duration (days)							
	mg/kg/day	5	7	9	12	14	16	19	21
		Percent Inhibition of Tumor Growth Vs. Vehicle							
200131	10	31	29	22	10	10	4	0	0
200131	30	25	42	43	47	53	61	63	62
200131	100	67	86	91	95	97	98	98	98
CPT-11	20 (days1-5)	6	60	80	94	97	99	99	99

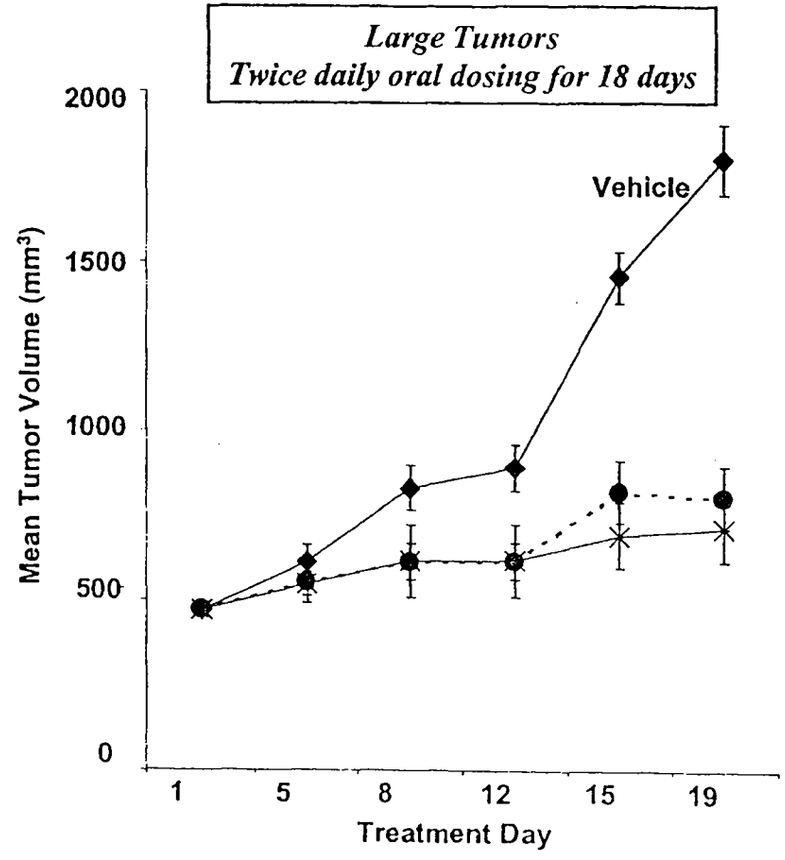
CHIR 200131 Inhibits Growth of Large KM12L4a Tumors

- Mice were dosed orally, daily when tumors reached 500mm^3, (n=9-10/gp)
- 30 mg/kg delayed time to 2 tumor doublings by 18 days vs. controls.
- 70 mg/kg induced regression or stable disease in all tumors and 2 tumor doublings were not reached in 45 days of treatment



CHIR 200027 induces delay of growth in small and large DU145 prostate tumor xenografts



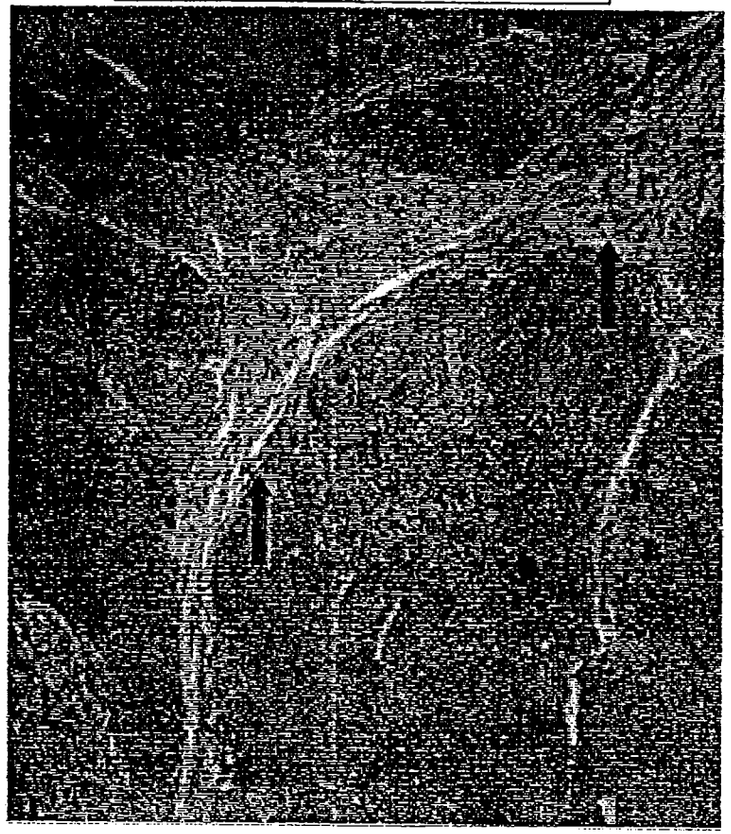


Dose	Small tumors	Large tumors
25 mg/kg	69% inhibition	55% inhibition
50 mg/kg	81% inhibition	60% inhibition

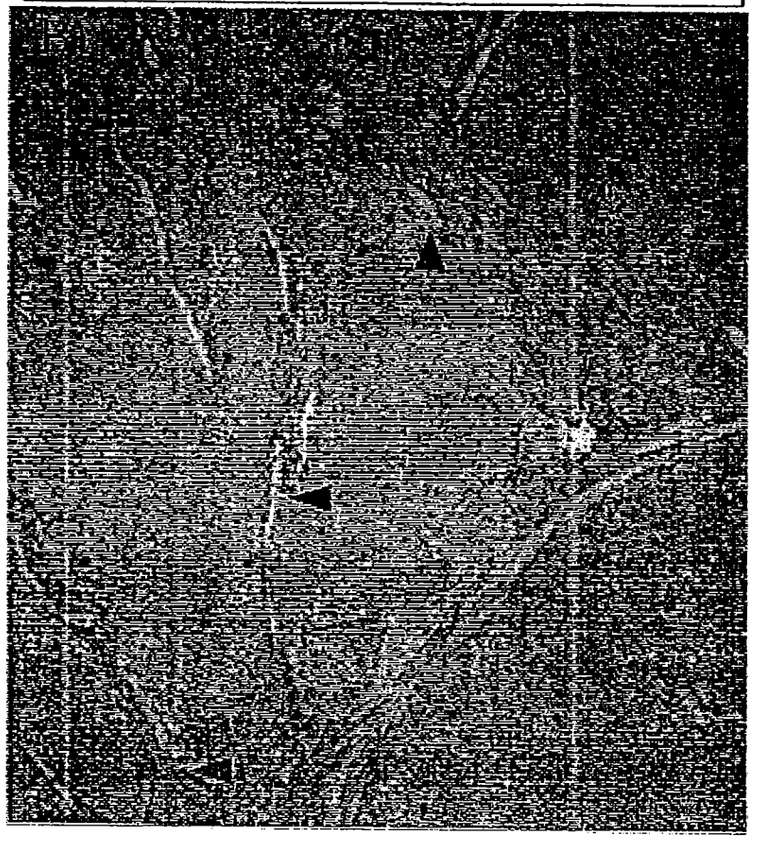
Tumor Stroma and Vascularity in Control DU145 Human Prostate Tumors

Tumors removed after 25 days of vehicle administration

Hematoxylin & Eosin



CD31 stain of endothelial cells



DU145 control tumors contain significant stromal components (arrows in A) and are well vascularized as seen by abundant CD31 stain (blue stain of cells lining vessels; arrowheads in B).

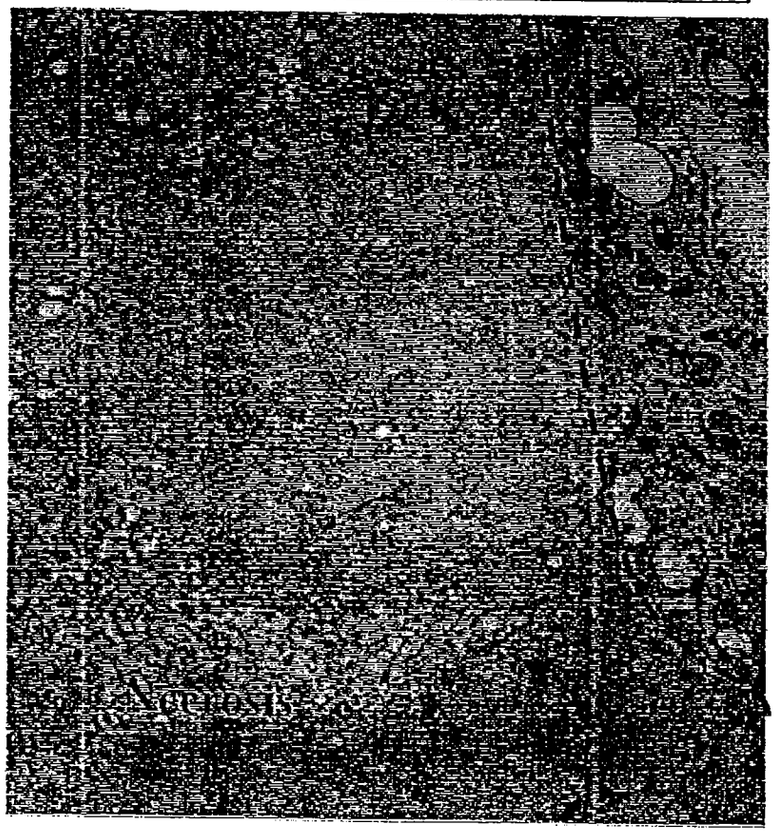
Reduced Tumor Vascularity with oral dosing of CHIR 20027 in nude mice with DU145 Human Prostate Tumors

50 mg/kg dosed twice daily for 25 days

Hematoxylin & Eosin



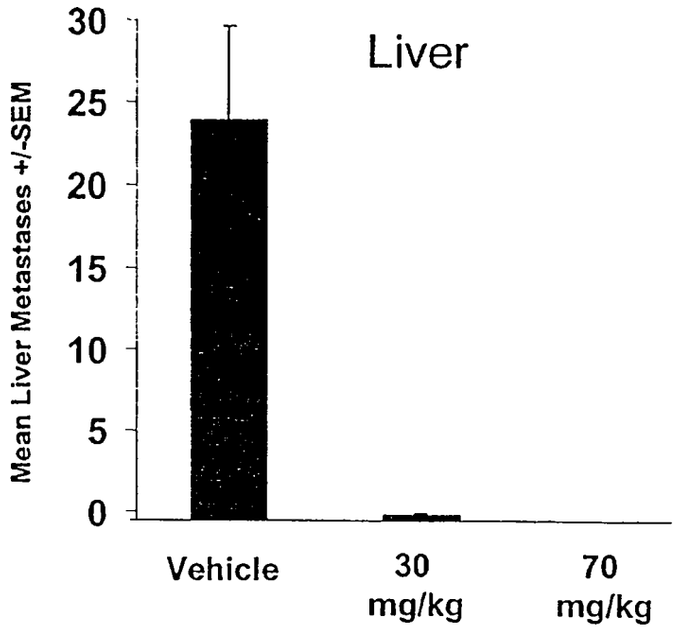
CD31 stain of endothelial cells

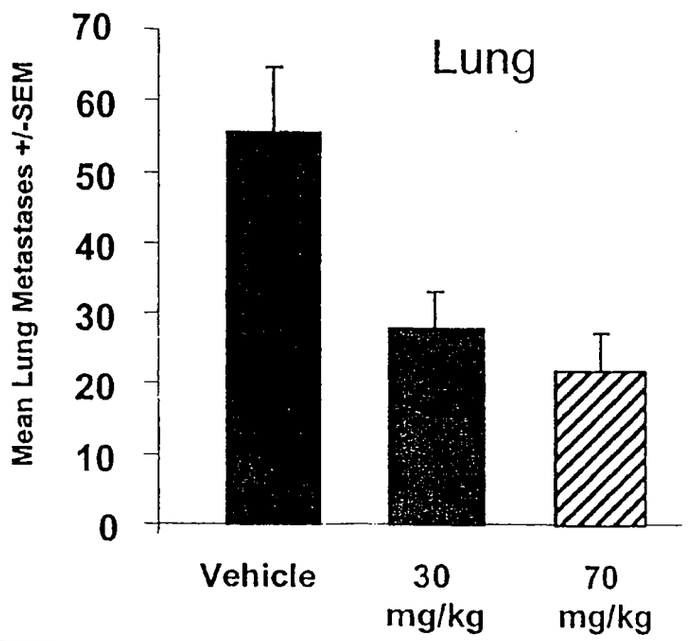


CHIR 200027 results in significant reduction in stromal components and tumor vascularity. Tumor blood vessels are reduced both in number and size, however vessels in adjacent normal mouse tissue are not affected (dotted black lines).

Inhibition of 4T1 Spontaneous Metastases by CHIR 200131

Once, daily oral dosing for 18 days





	Liver Metastases				Lung Metastases			
Treatment (n=10/gp)	*Incidence*	*# of Mets Mean + SD*	*% Inhibition vs. Vehicle*	*p values vs. Vehicle*	*Incidence*	*# of Mets Mean + SD*	*% Inhibition vs. Vehicle*	*p values vs. Vehicle*
Vehicle (water)	10/10	25 ± 20	n/a	n/a	10/10	56 ± 29	n/a	n/a
30 mg/kg/d	2/10	0.3 ± 0.7	99.0	<0.001	10/10	28 ± 17	50	0.018
70 mg/kg/d	0/10	0 ± 0	100.0	<0.001	10/10	22 ± 17	60	0.006

CHIR 200018 Inhibits Growth of Bone Metastases PC3M-luciferase human prostate cancer *Experimental metastasis model with in vivo imaging*

Study Design

- 3x10^6 PC3M-luc cells injected into the left ventricle of male *nu/nu* mice.
- Image mice 2x week with Xenogen IVIS to monitor metastases development.
- Randomization and treatment began when signal was present in jaw, femur, or both (day 15 after cell injection).

•Treatment groups (2 weeks treatment):

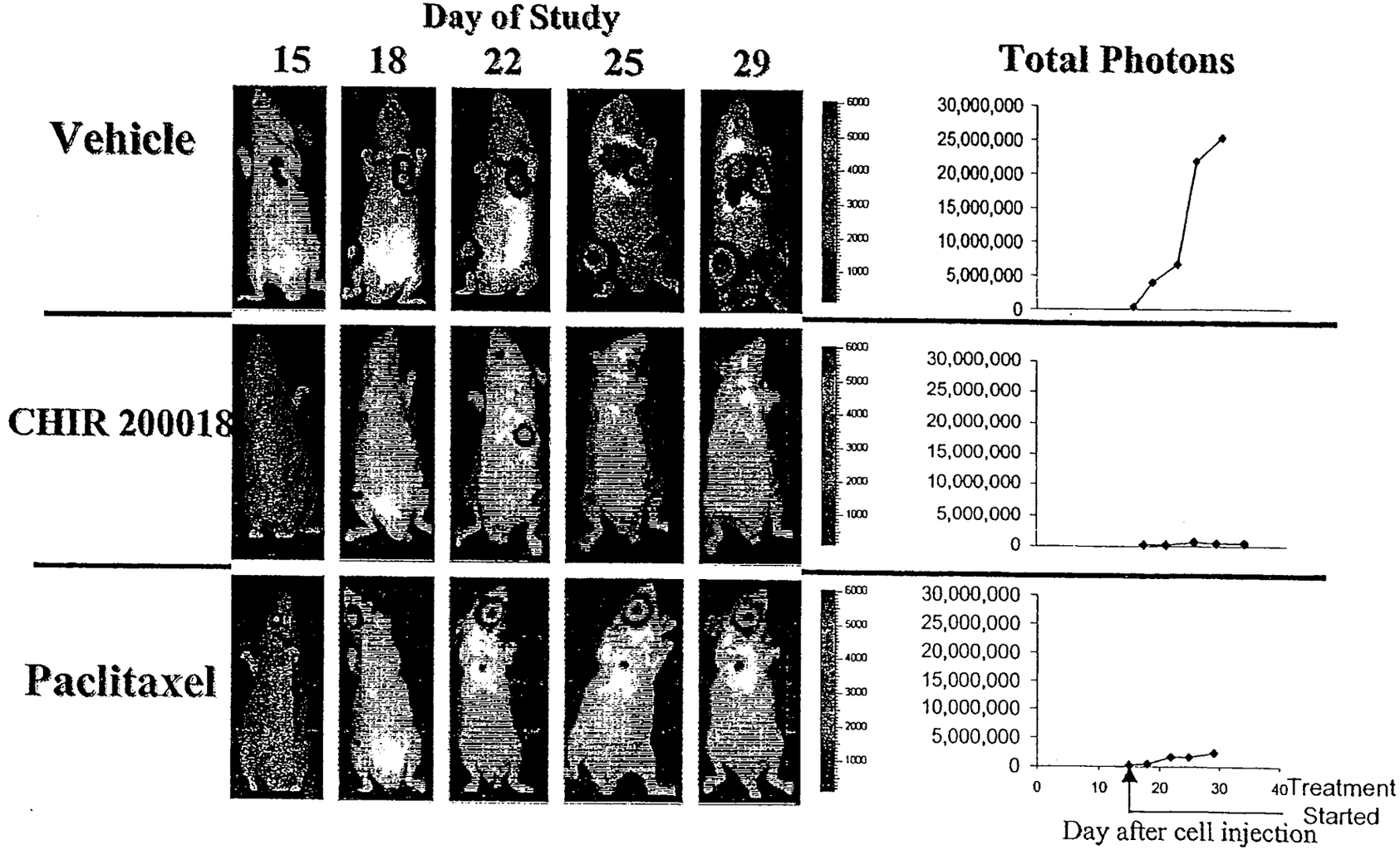
Vehicle orally *q.d.*

30mg/kg CHIR 200018 orally *q.d.*

Paclitaxel 15 mg/kg IP 3 x week

Treatment Effects on Bone Metastasis
PC3M-luc Intracardiac Model

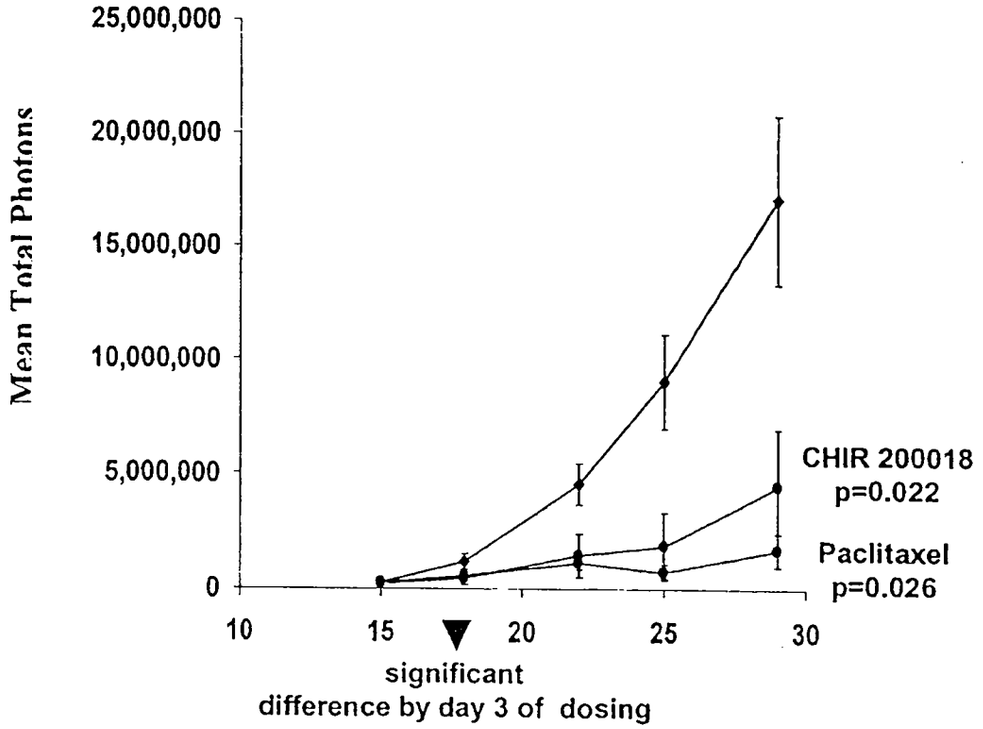
Representative figures of photon emission images throughout treatment



Treatment Effects on Bone Metastasis

PC3M-luc Intracardiac Model

Quantitation of total body photon emssion



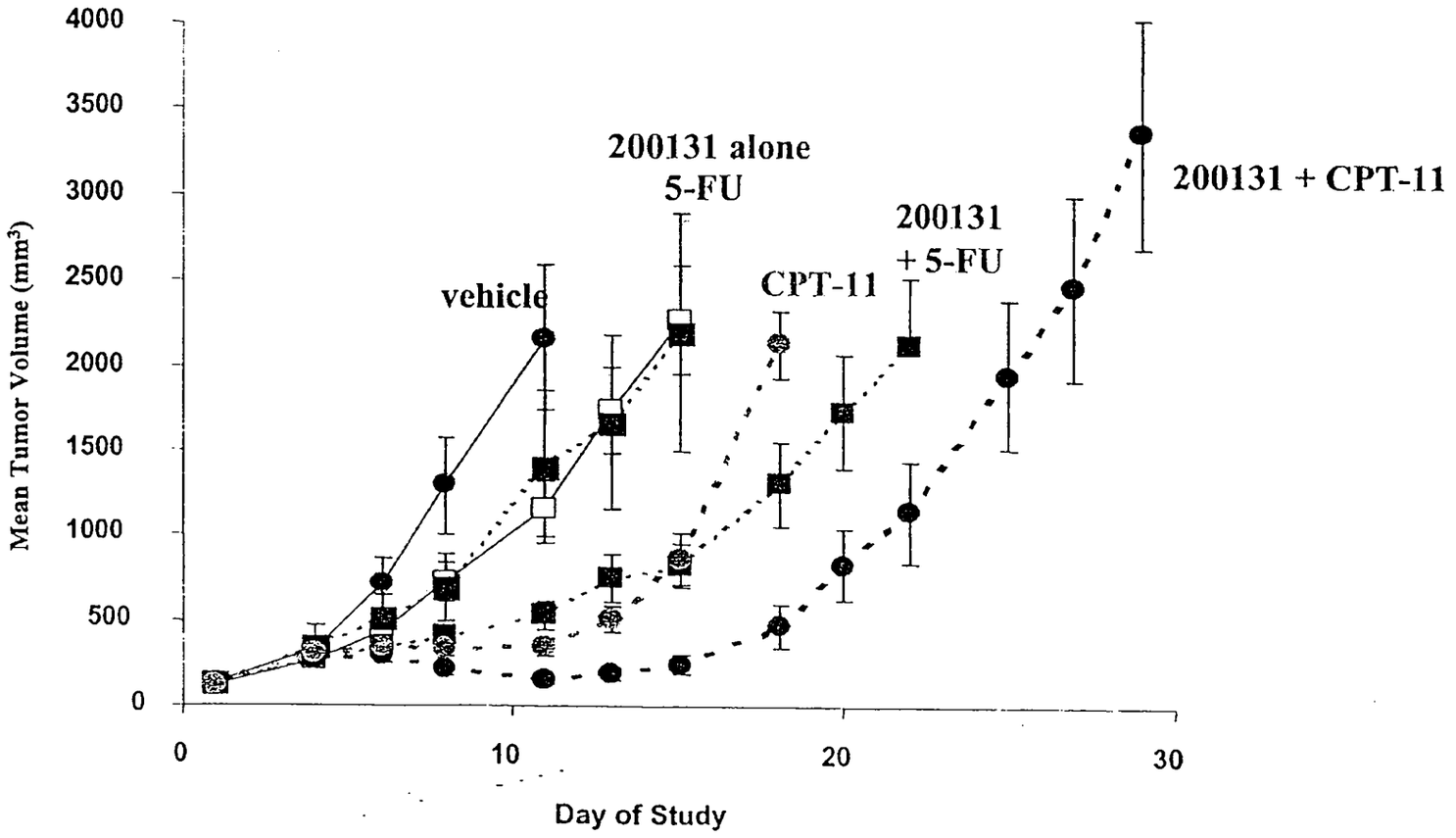
Treatment of low dose CHIR 200131 in combination with 5-FU or CPT-11 delays growth of KM12L4a colon tumor xenografts

Study design:

- KM12L4a human colon tumor xenografts in *nu/nu* mice
- Treatment started (day 1) when tumors reached 120mm^3
    - Vehicle
    - 10 mg/kg CHIR 200131 orally *q.d.*
    - 20 mg/kg 5-FU IP x 8 days
    - 5 mg/kg CPT-11 IP x 5 days
    - Combinations of CHIR 200131 and 5-FU or CPT-11

- Results:

Treatment Group (n= 10)	Actual T/C day 11	Expected T/C	PR/CR	Days to 2000mm^3
Vehicle			0/0	11
10mpk 200131 x15	0.53		0/0	15
10mpk 200131 x22 + 20mpk 5-FU x8	0.25	0.34	0/0	22
20mpk 5-FU x8	0.65		0/0	15
10mpk 200131 x30 + 5mpk CPT-11 x5	0.07	0.08	2/0	26
5mpk CPT-11 x5	0.16		0/0	20


4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Mean Tumor Volume (mm³)
0
10
20
30
Day of Study
vehicle
200131 alone
5-FU
CPT-11
200131
+ 5-FU
200131 + CPT-11

CONCLUSIONS

Compounds have been identified in the amino benzimidazole quinolone series that are orally active, potent inhibitors of VEGFR, FGFR, and PDGFR tyrosine kinases.

Significant antiangiogenic and anti-tumor activity has been observed in all models tested to date:

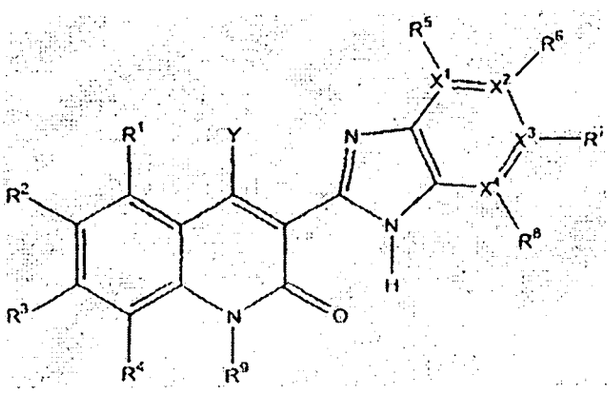
- in vivo FGF matrigel model of neovascularization
- subcutaneous human tumor xenografts
- murine model of spontaneous lung and liver metastases
- experimental models of human bone and lung metastases
- combination studies with standard chemotherapeutics

These data suggest that this class of compounds, with combined cytostatic and antiangiogenic activities, has potential as a broadly effective therapy for solid and metastatic human cancers.

For additional reference see abstracts 353 and 4208.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: **CPT 11** y un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero



I

en donde,

Y es $-NR^{12}R^{13}$;

X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste de C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 ó X^4 es N.

R^1, R^2, R^3, y R^4 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F y I;

R^5, R^6, R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, heterociclil sustituidos;

R^9 y R^{14} son independientemente H;

R^{12} es H;

R^{13} es H;

y en donde adicionalmente al menos uno de R^5, R^6, R^7 ó R^8 es un grupo heterocíclilo no sustituido y en donde cada grupo heterociclilo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinil, piperacinil, morfolinil, piridinil ó piperidinil.

D1
357

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/28993 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D

(21) International Application Number: PCT/US00/28641

(22) International Filing Date: 16 October 2000 (16.10.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/160,362 19 October 1999 (19.10.1999) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MERCK & CO. INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FRALEY, Mark, E.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **HAMBAUGH, Scott, R.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **HUNGATE, Randall, W.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK & CO. INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *Without international search report and to be republished upon receipt of that report.*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/28993 A2

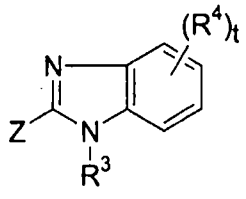
(54) Title: TYROSINE KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds which inhibit, regulate and/or modulate tyrosine kinase signal transduction, compositions which contain these compounds, and methods of using them to treat tyrosine kinase-dependent diseases and conditions, such as angiogenesis, cancer, tumor growth, atherosclerosis, age related macular degeneration, diabetic retinopathy, inflammatory diseases, and the like in mammals.

358

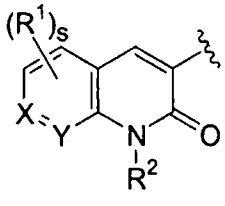
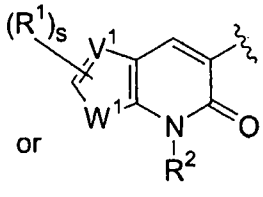
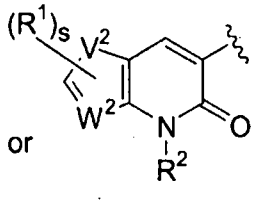
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, wherein

Z is  or  or  ;

IIA IIB IIC

W1 is S, O, or N-R;

V1 is N or C;

W2 is N or C;

V2 is S, O, or N-R;

a is 0 or 1;

b is 0 or 1;

s is 1 or 2;

t is 1, 2, or 3;

X=Y is C=N, N=C, or C=C;

359

R is H or C_1-C_6 alkyl;

R^1 is selected from:

1) H,
2) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl,
3) $(C=O)_aO_b$aryl,
4) $(C=O)_aO_bC_2$-C_{10} alkenyl,
5) $(C=O)_aO_bC_2$-C_{10} alkynyl,
6) CO_2H,
7) halo,
8) OH,
9) O_bC_1-C_6 perfluoroalkyl,
10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
11) CN,
12) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 cycloalkyl, and
13) $(C=O)_aO_b$heterocyclyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^6;

R^2 and R^3 are independently selected from:

1) H,
2) $(C=O)O_aC_1$-C_6 alkyl,
3) $(C=O)O_a$aryl,
4) C_1-C_6 alkyl,
5) SO_2R^a, and
6) aryl;

360

R^4 is selected from:

1) H, provided that Z is not IIA when X=Y is C=C,
2) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl,
3) $(C=O)_aO_b$aryl,
4) $(C=O)_aO_bC_2$-C_{10} alkenyl,
5) $(C=O)_aO_bC_2$-C_{10} alkynyl,
6) CO_2H,
7) halo,
8) OH,
9) O_bC_1-C_6 perfluoroalkyl,
10) $(C=O)_aNR^7R^8$,
11) CN,
12) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 cycloalkyl, and
13) $(C=O)_aO_b$heterocyclyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, and heterocyclyl is optionally substituted with one or more substituents selected from R^6;

R^6 is:

1) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl,
2) $(C=O)_aO_b$aryl,
3) C_2-C_{10} alkenyl,
4) C_2-C_{10} alkynyl,
5) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl,
6) CO_2H,
7) halo,
8) CN,
9) OH,
10) O_bC_1-C_6 perfluoroalkyl,

361

11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,

12) oxo,

13) CHO,

14) $(N=O)R^7R^8$, and

15) $(C=O)_aO_bC_3$-C_8 cycloalkyl,

said alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, and cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selcted from R^{6a};

R^{6a} is selected from:

1) $(C=O)_rO_s(C_1$-$C_{10})$alkyl, wherein r and s are independently 0 or 1,

2) $O_r(C_1$-$C_3)$perfluoroalkyl, wherein r is 0 or 1,

3) $(C_0$-$C_6)$alkylene-$S(O)_mR^a$, wherein m is 0, 1, or 2,

4) oxo,

5) OH,

6) halo,

7) CN,

8) $(C_2$-$C_{10})$alkenyl,

9) $(C_2$-$C_{10})$alkynyl,

10) $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl,

11) $(C_0$-$C_6)$alkylene-aryl,

12) $(C_0$-$C_6)$alkylene-heterocyclyl,

13) $(C_0$-$C_6)$alkylene-$N(R^b)_2$,

14) $C(O)R^a$,

15) $(C_0$-$C_6)$alkylene-CO_2R^a,

16) C(O)H, and

17) $(C_0$-$C_6)$alkylene-CO_2H,

362

said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclyl is optionally substituted with up to three substituents selected from R^b, OH, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halogen, CO_2H, CN, $O(C=O)C_1$-C_6 alkyl, oxo, and $N(R^b)_2$;

R^7 and R^8 are independently selected from:

1) H,
2) $(C=O)O_bC_1$-C_{10} alkyl,
3) $(C=O)O_bC_3$-C_8 cycloalkyl,
4) $(C=O)O_b$aryl,
5) $(C=O)O_b$heterocyclyl,
6) C_1-C_{10} alkyl,
7) aryl,
8) C_2-C_{10} alkenyl,
9) C_2-C_{10} alkynyl,
10) heterocyclyl,
11) C_3-C_8 cycloalkyl,
12) SO_2R^a, and
13) (C=O)NRb2,

said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocylyl, alkenyl, and alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from $R6^a$, or

R^7 and R^8 can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a monocyclic or bicyclic heterocycle with 5-7 members in each ring and optionally containing, in addition to the nitrogen, one or two additional heteroatoms selected from N, O and S, said monocylcic or bicyclic heterocycle optionally substituted with one or more substituents selected from R^{6a};

R^a is $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl; and

363

ocular diseases, such as diabetic retinopathy and age-related macular degeneration, are also part of the invention. Also included within the scope of the present invention is a method of treating or preventing inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, contact dermatitis and delayed hypersensitivity reactions, as well as treatment or prevention of bone associated pathologies selected from osteosarcoma, osteoarthritis, and rickets.

The invention also contemplates the use of the instantly claimed compounds in combination with a second compound selected from:

1) an estrogen receptor modulator,
2) an androgen receptor modulator,
3) retinoid receptor modulator,
4) a cytotoxic agent,
5) an antiproliferative agent,
6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
8) an HIV protease inhibitor,
9) a reverse transcriptase inhibitor, and
10) another angiogenesis inhibitor.

Preferred angiogenesis inhibitors are selected from the group consisting of a tyrosine kinase inhibitor, an inhibitor of epidermal-derived growth factor, an inhibitor of fibroblast-derived growth factor, an inhibitor of platelet derived growth factor, an MMP (matrix metalloprotease) inhibitor, an integrin blocker, interferon-α, interleukin-12, pentosan polysulfate, a cyclooxygenase inhibitor, carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, and an antibody to VEGF. Preferred estrogen receptor modulators are tamoxifen and raloxifene.

Also included in the scope of the claims is a method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a

364

compound of Formula 1 in combination with radiation therapy and/or in combination with a compound selected from:

1) an estrogen receptor modulator,
2) an androgen receptor modulator,
3) retinoid receptor modulator,
4) a cytotoxic agent,
5) an antiproliferative agent,
6) a prenyl-protein transferase inhibitor,
7) an HMG-CoA reductase inhibitor,
8) an HIV protease inhibitor,
9) a reverse transcriptase inhibitor, and
10) another angiogenesis inhibitor.

And yet another embodiment of the invention is a method of treating cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1 in combination with paclitaxel or trastuzumab.

Also within the scope of the invention is a method of reducing or preventing tissue damage following a cerebral ischemic event which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I.

These and other aspects of the invention will be apparent from the teachings contained herein.

"Tyrosine kinase-dependent diseases or conditions" refers to pathologic conditions that depend on the activity of one or more tyrosine kinases. Tyrosine kinases either directly or indirectly participate in the signal transduction pathways of a variety of cellular activities including proliferation, adhesion and migration, and differentiation. Diseases associated with tyrosine kinase activities include the proliferation of tumor cells, the pathologic neovascularization that supports solid tumor growth, ocular neovascularization (diabetic retinopathy, age-

Pergamon

European Journal of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1343–1347, 1999
© 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.
Printed in Great Britain
0959-8049/99/$ - see front matter

PII: S0959-8049(99)00150-1

365

D2

Original Paper

CPT-11 (Irinotecan) Addition to Bimonthly, High-dose Leucovorin and Bolus and Continuous-infusion 5-Fluorouracil (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic Colorectal Cancer

T. André,[1] C. Louvet,[2] F. Maindrault-Goebel,[2] C. Couteau,[1] M. Mabro,[2] J.P. Lotz,[1] V. Gilles-Amar,[2] M. Krulik,[2] E. Carola,[3] V. Izrael[1] and A. de Gramont[2] on behalf of GERCOR

[1]Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Tenon, Paris; [2]Médecine Interne-Oncologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12; and [3]Hôpital de Senlis, Senlis, France

CPT-11 (irinotecan) has shown activity in patients with advanced colorectal cancer resistant to leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU). In this study, the simplified bimonthly LV–5-FU regimen was combined with CPT-11 (FOLFIRI) as third-line therapy for patients with advanced colorectal cancer. Continuous infusion of 5-FU was administered with disposable pumps as outpatient therapy. FOLFIRI consisted of CPT-11 180 mg/m² as a 90-min infusion day 1; LV 400 mg/m² as a 2-h infusion during CPT-11, immediately followed by 5-FU bolus 400 mg/m² and 46-h continuous infusion of 2.4–3 g/m² every 2 weeks. Among the 33 patients treated, 2 had partial responses for an overall response rate of 6%; 20 patients were stabilised (61%) and 11 had disease progression (33%). From the start of FOLFIRI, median progression-free survival was 18 weeks and median survival was 43 weeks. For the 242 cycles analysed, NCI-CTC toxicities grade 3–4 per patient were nausea 15%, diarrhoea 12% and neutropenia 15%. Overall, 10 patients (30%) experienced grade 3–4 toxicity. 7 patients (21%) had grade 2 alopecia. FOLFIRI generated activity and acceptable toxicity, in heavily pretreated patients, with limited diarrhoea, mostly asymptomatic neutropenia and manageable nausea and relatively uncommon alopecia. This regimen is suitable for studies in chemotherapy-naïve patients. © **1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.**

Key words: irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil, leucovorin, metastatic colorectal cancer
Eur J Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1343–1347, 1999

INTRODUCTION

TREMENDOUS PROGRESS has been made in the medical treatment of advanced colorectal cancer over the past 2–3 years due to the availability of several new drugs, especially oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan). CPT-11 has activity against advanced metastatic colorectal cancer both in chemotherapy-naive and pretreated patients whose disease progressed on 5-fluorouracil (5-FU) [1, 2]. Two large, randomised, multicentre studies, on patients with 5-FU bolus-resistant metastatic colorectal cancer, established the superiority of CPT-11 over best supportive care [3] or 5-FU continuous-infusion regimens [4].

Combining CPT-11 and 5-FU is a logical approach to attempt to improve the results obtained with CPT-11 or 5-FU-based treatments alone. Since the publication of studies [5] showing that leucovorin (LV) enhances the efficacy of 5-FU against advanced colorectal carcinoma, progress has been made in developing LV–5-FU regimens to improve the therapeutic ratio. High-dose LV plus bolus and continuous-infusion 5-FU twice monthly (LV5FU2) [6] improved the response rate and progression-free survival (PFS) and generated less toxicity compared with the 5-day Mayo Clinic regimen. A new, simplified, bimonthly regimen, which combines

Correspondence to A. de Gramont, e-mail: aimery.de-gramont@sat.ap-hop-paris.fr
Received 22 Jan. 1999; revised 18 May 1999; accepted 7 Jun. 1999.

366

LV and 5-FU bolus and 46-h high-dose infusion [7, 8], has low toxicity, is at least as active as the other LV–5-FU regimens and less burdensome for the patients, as it is administered less frequently on an outpatient basis with the use of disposable pumps. Preclinical experiments on cell cultures and human tumour xenografts have indicated potential synergy when CPT-11 is combined with 5-FU and LV. *In vitro*, synergy has appeared to be optimal when CPT-11 exposure preceded 5-FU [9]. Preliminary analysis of pharmacokinetic data has suggested a minor interaction between CPT-11 and 5-FU that resulted in statistically significantly lower 5-FU catabolism [10, 11]. Various administration schedules of CPT-11–5-FU combinations have been investigated in phase I studies in Japan, the U.S.A. and Europe. Preliminary results have indicated that concurrent administration of different doses of CPT-11, 5-FU and LV is feasible in terms of safety. The maximum tolerated dose of CPT-11, when given every 2 weeks in combination with the LV5FU2 fixed regimen [6], in patients with colorectal cancer resistant or refractory to 5-FU, was 180 mg/m^2 [12].

In light of these promising data and considering the *in vitro* and *in vivo* studies suggesting potential synergistic activity of the CPT-11, LV and 5-FU combination, a phase II study was undertaken. The primary objective of this study was to determine the toxicity profile and the feasibility of this regimen (FOLFIRI: FOLinic acid, 5-FU, IRInotecan) and the second was to assess its efficacy in patients with metastatic progressive disease (PD) after administration of at least two lines of chemotherapy including bimonthly LV–5-FU and oxaliplatin (FOLFOX regimens) [13, 14].

PATIENTS AND METHODS

Inclusion criteria

Patients were required to be 18–80 years old, and have histologically confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum. The patients had to have PD as defined by the World Health Organization (WHO) (≥25% increase of assessable disease or the appearance of new neoplastic lesion(s) whilst under second-line chemotherapy for metastatic disease with FOLFOX regimens) [13–15]. An interval of at least 2 weeks must have elapsed since prior treatment and the time lapse between the last 5-FU infusion and progression assessment was < 3 weeks for all patients. Other eligibility criteria were: no central nervous system metastases, WHO performance status 0–2, initial evaluation ≤2 weeks before inclusion by computed tomography (CT) scan prior to initiation of therapy and feasibility of regular follow-up. Required laboratory parameters included: neutrophil count > 1500/mm^3, platelet count > 100 000/mm^3, serum creatinine < 300 μmol/l, serum alkaline phosphatase < 3 times the upper normal limit, partial thromboplastin time > 50%, and bilirubin ≤1.5 the upper limit of the normal range. Written informed consent was obtained from all patients.

Treatment administration

CPT-11 (180 mg/m^2) was given intravenously in 500 ml of 5% dextrose solution over 90 min on day 1, LV (DL racemic mixture 400 mg/m^2) was infused on day 1 over 2 h during CPT-11 infusion but without mixing, immediately followed by 5-FU bolus (400 mg/m^2) and 46-h infusion (2.4–3 g/m^2) every 2 weeks (Figure 1). This regimen required only 2.5–3 h in hospital because continuous infusion of 5-FU was administered with disposable pumps as outpatient therapy. For the first two cycles, each patient received 2.4 g/m^2/46 h of 5-FU; the dose was increased to 3 g/m^2/46 h for subsequent cycles when the maximum toxicity was National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) grade 0 or 1. This regimen was to be administered until progression as long as the neutrophil count was > 1500/mm^3, the platelet count was > 100 000/mm^3 and if toxicity was tolerable (NCI-CTC grade 0 to 2). In the case of toxicity > grade 2, the 5-FU continuous infusion dose was to be reduced from 3 to 2.4 g/m^2 and from 2.4 to 2 g/m^2. When neutropenia, thrombocytopenia or diarrhoea exceeded grade 1, the CPT-11 dose was to be lowered from 180 to 150 mg/m^2. If neutropenia, thrombocytopenia or diarrhoea > grade 1 persisted at this latter dose, therapy was discontinued.

Supportive care

Specific anti-emetic prophylaxis was left to the investigator's discretion. For patients who experienced an early cholinergic syndrome (lacrimation, diaphoresis, abdominal cramps and/or diarrhoea) occurring during or shortly after CPT-11 administration, atropine sulphate (0.25 mg) could be given subcutaneously. To manage delayed diarrhoea, it was recommended that loperamide (2 mg every 2 h) be given immediately after the first liquid stools and discontinued 12 h after the last loose stool [16]; if the diarrhoea was not controlled after 3 days, other supportive measures, including hospitalisation, were to be considered.

Study parameters

Before each cycle, patients underwent a clinical examination, and blood cells were counted. Carcinoembryogenic antigen (CEA), bilirubin, serum alkaline phosphatases, serum creatinine, lactate dehydrogenase, chest X-ray and CT scans were repeated every 12 weeks (that is every six cycles) or earlier in the case of clinical deterioration. Only patients with bidimensionally measurable lesions on a CT scan were considered assessable for tumour responses. Complete response (CR) was defined as the complete disappearance of all assessable disease for at least 4 weeks; partial response (PR) was defined as a decrease of at least 50% of the sum of the products of the diameters of measurable lesions for at least 4 weeks. Stable disease (SD) was defined as a decrease of less than 50% or an increase of less than 25% of the disease. PD was defined as an increase of at least 25% or the appearance of new neoplastic lesion(s) [17] or a significant clinical deterioration that could not be attributed to CPT-11 or medical conditions other than colorectal cancer. For rectal cancers, assessable metastases had to be outside the irradiated pelvis. Therapy was discontinued when disease progressed or intolerable toxicity occurred. The disappearance or attenuation of tumour-related symptoms (performance status, pain and/or fever) was assessed for those patients who had such

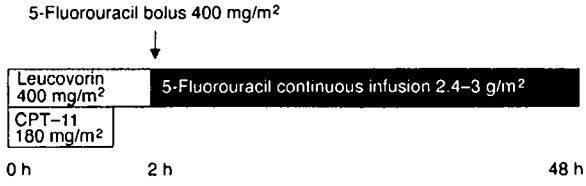


Figure 1. FOLFIRI regimen was repeated every 2 weeks. CPT-11 was administered as a 90-min infusion (day 1) during leucovorin infusion without prior mixing.

symptoms at baseline. Weight gain was defined as a ≥2 kg increase of baseline weight.

Statistical considerations

Survival was calculated from the start of FOLFIRI until death. Time to progression was calculated from the first day of FOLFIRI to the date of progression for all patients entering the study. Survival curves were obtained using the Kaplan–Meier method [18]. All end-points were updated on 12 October 1998.

RESULTS

Patient characteristics

From December 1996 to November 1997, 33 patients met all eligibility criteria and were included in the study. Their characteristics are given in Table 1. All had experienced disease progression whilst on a FOLFOX regimen. The median age was 60.8 years (range, 31–78 years). Overall, 30% of the patients had symptoms attributed to advanced disease.

Table 1. Patient characteristics (n = 33)

Characteristic	*n*	%
Median age (range)	60.8 (31–78) yrs	
Gender		
Male	15	45
Female	18	55
Primary tumour		
Colon	23	70
Rectum	10	30
Site of metastases		
Liver	28	85
Lung	14	42
Other	14	42
Involved sites		
1	15	45
2 (liver and other)	15	45
>2	3	9
WHO performance status		
0	17	52
1	14	42
2	2	6
Tumour-related symptoms		
None	23	70
Yes	10	30
Alkaline phosphatase		
Within normal range	12	36
Elevated	21	64
Elevated CEA		
Increased > 10 ng/ml	30	91
Increased > 100 ng/ml	15	45
Previous chemotherapy		
First-line		
Bimonthly LV–5-FU*	28	85
5-FU bolus and LV	5	15
Second-line		
Bimonthly LV–5-FU*	33	100
With oxaliplatin (FOLFOX)†		

CEA, carcinoembryomic antigen; LV, leucovorin; 5-FU, 5-fluorouracil. *Bimonthly LV–5-FU: 2-day bimonthly regimen: LV5FU2 or FOLFUHD or simplified LV–5-FU [8]. †FOLFOX, 2-day bimonthly regimen of LV, 5-FU and oxaliplatin [13–15].

Treatment

The median number of treatment cycles administered was six (range, 2-30). 16 patients (49%) received more than six cycles. 28 patients (85%) were withdrawn from the study because of PD. 2 patients (6%) refused to continue (personal convenience with toxicity <2) and 3 others (9%) stopped treatment because of its toxicity (1 for grade 4 diarrhoea and 2 for severe asthenia).

Toxicity

The incidence of the main toxic effects according to the NCI-CTC grade scale [19] are listed in Table 2. Two hundred and forty-two cycles could be evaluated. Neutropenia reached grade 3–4 in 5 patients (15%), including 2 patients (6%) who had one episode of febrile neutropenia. Neutropenia did not recur after 5-FU and CPT-11 dose reductions in those patients who had experienced grade 3–4 neutropenia. Grade 3–4 delayed diarrhoea developed in 4 patients (12%) and only 1 patient (without febrile neutropenia) required hospitalisation and discontinued the FOLFIRI regimen for this reason. The other grade 3–4 toxicities observed were nausea/vomiting in 5 patients (15%). Mild side-effects also included conjunctivitis and fatigue. Alopecia was grade 1 in 8 patients (24%) and grade 2 in 7 patients (21%). Overall, 10 patients (30%) experienced grade 3–4 toxicity. 13 (39%) received the maximal 5-FU dose scheduled, that is 3 g/m²/46 h. No toxic death occurred. CPT-11 administration was associated with an early cholinergic syndrome that developed in 15 patients (45%) during or immediately after infusion. These adverse events were usually mild to moderate in severity and short in duration, and could be prevented or their duration shortened by atropine sulphate which was given when this syndrome accompanied the first administration of CPT-11.

Objective tumour responses and survival

The objective response rate for all patients was 6% ($n = 2$; 95% confidence interval, 0–13). The two PRs lasted 22 and 28 weeks. Sixty-one per cent of the patients ($n = 20$) had SD and 33% ($n = 11$) had PD disease. Median PFS was 18 weeks and median survival was 43 weeks from the start of FOLFIRI (Figure 2). Median duration of SD was 23 weeks.

Palliative and biological effects

Pain disappeared in 2 of the 6 patients (33%) who had experienced pain at baseline. 8 patients (24%) gained ≥2 kg. Performance status improved for 8 of the 16 (50%) patients

Table 2. *Percentage toxicities per patient (maximum NCI-CTC grade) evaluated for* 242 *cycles given to* 33 *patients*

	NCI-CTC grade (%)				
Side-effect	0	1	2	3	4
Nausea/vomiting	30	40	15	15	0
Mucositis	49	36	15	0	0
Delayed diarrhoea	43	30	15	9	3
Hand–foot syndrome	64	27	9	0	0
Anaemia	76	18	6	0	0
Neutropenia	49	24	12	9	6
Thrombocytopenia	67	30	3	0	0
Alopecia	55	24	21	–	–
Maximum grade of toxicity	0	24	46	21	9

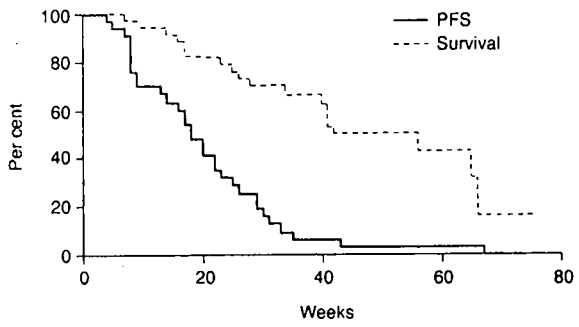


Figure 2. Survival and progression-free survival (PFS) observed under FOLFIRI for pretreated advanced colorectal cancer.

whose baseline performance status had been ≥ 1. Among the 30 patients with elevated CEA levels at the start of therapy, values normalised or decreased > 50% for 4 (13%).

DISCUSSION

This phase II study assessed the toxicity of the combination of the simplified LV-5-FU regimen with CPT-11 (FOLFIRI) as third-line therapy for patients with disease progression while on FOLFOX. Various combinations of CPT-11 and 5-FU with or without LV have been tested in phase I–II studies in the U.S.A. [20–22], Europe [10–12, 23] and Japan [24, 25]. In accordance with the findings of the present study, those studies showed clinical activity against colorectal cancer, including patients who had been heavily pretreated. Neutropenia and diarrhoea were the main toxicities observed but were, in this and several other studies, less frequent and severe than in the studies with CPT-11 alone given at 350 mg/m^2 every 3 weeks, 250 mg/m^2 every 2 weeks or 125 mg/m^2 weekly [1, 2, 26]. The predominant toxicities per patient in those three studies were grade 3–4 neutropenia (47, 38 and 22%, respectively) and grade 3–4 diarrhoea (38, 18 and 36%, respectively). The lower rates of grade 3–4 delayed diarrhoea (12%) and neutropenia (15%) in the present study, with only 1 patient discontinuing treatment, can be explained by the lower CPT-11 dose. Fatigue was a frequent symptom and led to treatment withdrawal for 2 patients.

The response rate of 6% (95% confidence interval, 0–13) and 61% SD in this study suggests that third-line therapy is feasible and can be helpful in patients with metastatic colorectal cancer especially if the median SD duration of 23 weeks is considered. 11 patients (33%) had documented PD before or just after six cycles (time of their first tumour assessment), which suggests that efficacy should be evaluated earlier to avoid ineffective and costly cycles. CPT-11 alone as second-line therapy, at a higher-dose intensity compared with FOLFIRI, achieved a response and SD rates between 54.5% and 71% [1, 2, 4]. The addition of CPT-11 to LV-5-FU as third-line therapy achieved results comparable with second-line CPT-11 alone, which suggests either some *in vivo* synergism between the drugs or that the activity of CPT-11 alone is similar in patients whose cancers are resistant to 5-FU and those resistant to 5-FU and oxaliplatin. This report also confirms that the acceptable toxicity of the simplified regimen allows other antitumour drugs to be combined to enhance its activity [14].

In conclusion, as third-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer, FOLFIRI has an acceptable toxicity profile and some antitumour activity. This regimen is now being evaluated in first- or second-line chemotherapy in a randomised, first-line study.

1. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, *et al.* Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy naive patients and patients pretreated with fluorouracil based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997, **15**, 251–260.
2. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, *et al.* Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997, **15**, 2910–2919.
3. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998, **352**, 1413–1418.
4. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998, **352**, 1407–1412.
5. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992, **10**, 896–903.
6. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, *et al.* Randomized trial comparing monthly low dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer. A French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997, **15**, 808–815.
7. Tournigand C, de Gramont A, Louvet C, *et al.* A simplified bimonthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, **17**, 274a.
8. de Gramont A, Louvet C, André T, *et al.* A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1998, **34**, 619–626.
9. Mullany S, Svingen PA, Kaufmann SH, *et al.* Effect of adding the topoisomerase I poison 7-ethyl 10-hydroxycamptothecin (SN 38) to 5-fluorouracil and folinic acid in HCT8 cells: elevated dTTP pools and enhanced cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharm* 1998, **42**, 391–399.
10. Benhammouda A, Bastian G, Rixe O, *et al.* A phase I and pharmacokinetic study of CPT-11 and 5FU combination. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, **16**, 202a.
11. Khayat D, Gil-Delgado M, Antoine EC, *et al.* European experience with irinotecan plus fluorouracil/folinic acid or mitomycin. *Oncology* 1998, **12**(Suppl. 6), 64–67.
12. Ducreux M, Rougier P, Ychou M, *et al.* Phase I/II study of escalating doses of CPT-11 in combination with LV5FU2 every 2 weeks in the treatment of colorectal cancer after 5FU failure. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, **16**, 234a.
13. André T, Bensmaine MA, Louvet C, *et al.* Addition of oxaliplatin (Eloxatine) to the same leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) bimonthly regimens after progression in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). Proceedings of the Annual Meeting ECCO 9. *Eur J Cancer* 1997, **33**(Suppl. 8), S738.
14. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, *et al.* Bimonthly oxaliplatin with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) in pretreated metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, **17**, 273a.
15. de Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al.* A randomized trial of leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, **17**, 257a.
16. Abigerges D, Armand JP, Chabot CG, *et al.* Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. *J Natl Cancer Inst* 1994, **86**, 446–449.
17. World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.* Geneva, WHO, 1979.
18. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958, **53**, 457–481.

19. MacDonald J, Haller D, Mayer R. Grading of toxicity. In MacDonald J, Haller D, Mayer R, eds. *Manual of Oncologic Therapeutics*. Philadelphia, Lippincott, 1995, 519–523.
20. Parnes HL, Tait N, Conley B, *et al.* A phase I study of CPT-11, weekly bolus 5FU and leucovorin in patients with metastatic cancer. *Oncol Rep* 1995, **2**, 1131–1134.
21. Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1996, **14**, 2959–2967.
22. Goldberg RM, Erlichman C. Irinotecan plus 5FU and leucovorin in advanced colorectal cancer: North American trials. *Oncology* 1998, 12(Suppl. 6), 59–63.
23. Paz-Ares L, Sastre J, Diaz-Rubio B, *et al.* Phase I dose-finding study of irinotecan (CPT-11) over a short IV infusion combined with fixed dose of 5-fluorouracil (5FU) protracted continuous IV infusion in patients with advanced solid tumor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, **16**, 247.
24. Shimada Y, Sasaki Y, Sugano K, *et al.* Phase I study of CPT-11 (irinotecan) combined with continuous infusion of 5-fluorouracil (5FU) in metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993, **12**, 196.
25. Matsuoka H, Yano K, Takiguchi S, *et al.* Advantage of combined treatment of CPT-11 and 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 1995, **15**, 1447–1452.
26. Rothenberg ML, Hainsworth JD, Rosen L, *et al.* Phase II study of irinotecan (CPT-11) 250 mg/m^2 given every other week in previously treated colorectal cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, **17**, 284a.

Acknowledgements—Preliminary results of this study were presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Los Angeles, 16–19 May 1998. The authors express their profound gratitude to Rhône-Poulenc Rorer Laboratories for financial support and J. Jacobson for editorial assistance.

Esta es la versión html del archivo
http://www.biolchem.ucla.edu/labs/Tim_Lane/CourseMBI297PTKmaterials/PTKfiles/Wk7_9REV_Morin2000.pdf.
G o o g l e genera automáticamente versiones html de los documentos mientras explora la Web.

370

D3 Page 1

Oncogene (2000) 19, 6574 ± 6583
â 2000 Macmillan Publishers Ltd All rights reserved 0950±9232/00 $15 00

www nature com/onc

From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents

Michael J Morin*,1

1Pfizer Global R&D, Groton, Connecticut, CT 06340, USA

The con uence of two distinct but related activities in the past 10 years has dramatically accelerated e orts towards the discovery and development of novel drugs to treat cancer. The first is a rapidly emerging understanding that a number of distinct tyrosine kinases play roles in diverse but fundamentally important aspects of tumor progression (growth, survival, metastasis and angiogenesis). The second is the discovery that small molecule compounds have the capacity to potently and selectively inhibit the biochemical function of tyrosine kinases by competing for ATP binding at the enzyme catalytic site. These observations have been conjoined in major e orts to bring forward into clinical development novel cancer drugs with the potential to provide both clinical e cacy and improved tolerability. The focus of this review is on the development of small molecule tyrosine kinase inhibitors, and does not extend to other approaches that could be applied to disrupt the same pathways in clinical tumors (receptor and/or ligand-competitive antibodies, intrabodies, antisense ribonucleotides, ribozymes, phosphatase inhibitors or SH2/SH3-directed agents). Selected tyrosine kinase inhibitors, known or believed to be in development in cancer treatment trials, are summarized as are some of the key issues that must be addressed if these compounds are to be developed into clinically useful cancer chemotherapeutic agents. *Oncogene* (2000) **19,** 6574 ± 6583.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors; anti-tumor; anti-angiogenesis

Origin of species±brief overview of substrate-based inhibitors of protein tyrosine kinases

Among all non-traditional (non-DNA-directed) cancer targets for which pharmacological intervention is accomplished to date to understand the molecular pharmacology of small molecule inhibitors of receptor tyrosine kinases (Sedlacek, 2000; Fry, 2000; Bridges, 1999; Levitzki, 1999; Lawrence and Niu, 1998). Without summarizing each of these important reviews, they provide an appropriate context for understanding the obstacles and triumphs that have led, very recently, to the first reproducible, objective clinical responses in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors.

The catalytic function of protein tyrosine kinases involves the simple transfer of the gamma phosphate of ATP to hydroxyl group of a tyrosine residue of proteins (or peptides) encompassing a diversity of primary sequences and tertiary structures (Songyang and Cantley, 1998). Each of the substrates in the phosphotransfer reaction, the tyrosine hydroxy group and ATP, represent reasonable pharmacological starting points for the design of substrate analogs and competitive inhibitors of tyrosine kinases. A diverse set of pharmacophores, including natural products (lavendustins and erbstatins) and synthetic tyrosine mimetics, have all been characterized on the basis of their ability to competitively inhibit tyrosine kinase function (Levitzki, 1999). These compounds tended to have poor potency (particularly in cells), to yield relatively flat structure-activity relationships, and to be somewhat non-specific in their kinase inhibition (Fry, 2000). Attacking this reaction from the other side, by identifying compounds that mimic ATP, was originally thought to be even less tractable. As reviewed by Lawrence and Niu (1998), the theoretical obstacles were immense. First, the primary sequence of the ATP-binding pocket of all kinases is highly conserved, and therefore selectivity, if not specificity, represents a significant technical challenge. Secondly, the intracellular concentration of ATP can exceed 5 mM, particularly in tumor cells, while the K_m for ATP in

371

feasible, there are none that have generated as much widespread interest, and have invoked as much resource investment in both the public and private sectors in the past 7 years, as have the tyrosine kinases. Several excellent recent reviews have described the functions of various tyrosine kinases in the key pathways that drive tumor progression, from first genetic insult to disseminated disease (Hanahan and Weinberg, 2000; Hunter, 2000; Gibbs, 2000). Key among these are the receptor tyrosine kinases which initiate signal transduction in tumor cells or endothelial cells following the binding of the growth factors EGF, PDGF and VEGF. There are also several excellent reviews that provide detailed overviews of the work

*Correspondence: MJ Morin

most kinase active sites is in the micromolar range, thus ensuring full-time saturation by ATP. ATP-competitive inhibitors would need to exhibit at least nanomolar inhibitory kinetic constants to e ectively compete in this circumstance (Lawrence and Niu, 1998). Finally, there are multiple non-kinase ATP-dependent enzymes important to normal physiology, and so an indiscriminant ATP mimetic would likely have toxicities that were pharmacologically and medically unacceptable.

This theoretical logjam was broken in convincing fashion when the tyrosine kinase inhibitory activities of anilinoquinazolines were first described in 1994 by three separate groups (Fry *et al.*, 1994; Ward *et al.*, 1994; Osherov and Levitzki, 1994). For example, the work of Fry *et al.* (1994) at Warner Lambert revealed that 4-anilinoquinazolines were potent (nM) inhibitors

---

of the EGFR tyrosine kinase with good cell activity and profound biochemical selectivity relative to other kinases within the tyrosine kinase family. Further elaboration of structure-activity relationships rich in new possibilities resulted in ATP-competitive inhibitors of the EGFR tyrosine kinase with K_i values in the single digit picomolar range. It is interesting to note that the Michaelis-Menten equation could not be used to derive the K_i values of these molecules. So avid was the binding of compound to the ATP site, the conventional approximation that total and free enzyme concentrations were equivalent did not apply under these conditions. These accomplishments, which may be among the most important in pharmacology for the last 10 years, were largely achieved by empirical screening and iterative medicinal chemistry. Even more new chemotypes may emerge as structure-based design becomes more commonly applied to the identification of both active site- and allosteric site-directed inhibitors for an ever-widening slate of tyrosine kinase targets. While these early lead molecules had biopharmaceutical properties which were by-and-large incompatible with oral bioavailability and good duration of exposure *in vivo*, the results spurred on a number of groups, which have since identified and developed tyrosine kinase inhibitors with significant potential to treat clinical cancer.

Selected development candidates±updates

PDGFR inhibitors: STI 571 and SU101

STI571 (CGP57148B) Among all of the candidates currently in clinical development, perhaps none has provided as much 'proof of concept' for the clinical e cacy and tolerability of small molecule tyrosine

relapsed on drug between 45 and 81 days. Of 19 responding patients, 10 experienced Grade 3±4 neutropenia. This response rate, and the incidence of Grade 3±4 toxicity, compares very favorably to the standard of care cytotoxic chemotherapies for CML. As such, more definitive trials assessing the e cacy and safety of STI571 are ongoing in CML.

It is interesting to speculate as to the biochemical basis for both the e cacy and the toleration profile of STI571. Two other tyrosine kinases potently inhibited by STI 571, c-*kit* and PDGFR, are both believed to play important roles in maintaining bone marrow stroma± progenitor cell interactions (Ashman, 1999; Sungaran *et al.*, 2000). Thus, inhibition of c-*kit* and PDGFR could also account for some of the compelling clinical activity of STI571 in CML, as well as for its toxicity profile (neutropenia). Treatment of a c-*kit* expressing a human myeloid leukemia cell line, M-07e, with STI571 before stimulation with *kit* ligand inhibited c-*kit* autophosphorylation, activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase, and activation of Akt, with an IC_{50} of 100 nM (Heinrich *et al.*, 2000). STI571 was even more potent in a human mast cell leukemia cell line (HMC-1) expressing an activated mutant form of c-*kit*. Similar results have also recently been reported in non-hematopoietic tumor cells (Wang *et al.*, 2000). The e cacy and safety hypotheses for inhibition of c-*abl* in CML may perhaps only be addressed with a more selective abl tyrosine kinase inhibitor. Given the apparent therapeutic benefit of STI571, this may be largely an academic question, but one with important implications as one tries to rationalize the desired selectivity profiles of tyrosine kinase inhibitors most likely to generate both e cacy and safety in humans.

SU101 (le¯unomide; HWA 486) Leflunomide was originally described and developed as an inhibitor of

kinase inhibitors as has STI 571. Originally disclosed by Novartis as a multitrophic tyrosine kinase inhibitor, STI571 was described by Druker *et al.* (1996); and Druker and Lydon (2000) as having potent activity *vs* the translocation product *bcr-abl*, the transforming tyrosine kinase found in virtually all CML cells expressing the Philadelphia chromosome (Kurzrock *et al.*, 1988; Kelliher *et al.*, 1990). The inhibition of v-*abl*, *bcr-abl* and PDGFR autophosphorylation by the 2-phenylaminopyrimidine STI571 (Figure 1) at nanomolar concentrations was found to translate to both *in vivo* anti-tumor activity, and to the inhibition of clonogenicity of blasts from CML patients (le Coutre *et al.*, 1999; Druker *et al.*, 1996). The results of a clinical trial in which STI571 was administered to CML and ALL patients expressing *bcr-abl* in their leukemic blasts were most recently summarized in May 2000 (Talpaz *et al.*, 2000). STI 571 was used to treat 33 acute leukemia patients, which included 21 myeloid blast crisis CML patients and 12 *bcr-abl*-positive ALL or lymphoid blast crisis CML patients. Clinical responses, as defined by a decrease in the percentage of patients achieving reduction in bone marrow blasts to 15% of pre-treatment levels, were observed in 55% of myeloid blast crisis patients, with complete responses in 22% of these patients. The response rates in patients with *bcr-abl* positive ALL and lymphoid blast crisis of CML were higher (82% with 55% complete responses), but all of the patients with lymphoid leukemias

dihydroorotate dehydrogenase, a key enzyme in the de novo synthesis of pyrimidines, for use as an immunosuppressive or anti-arthritic agent (Bartlett and Schleyerbach, 1985; Kuo *et al.*, 1996). Leflunomide has shown significant activity as a treatment for rheumatoid arthritis (Smolen and Emery, 2000; Cohen *et al.*, 2000b), and was launched by Aventis as Arava in the US and elsewhere beginning in 1998. Extending the work of others (Mattar *et al.*, 1993; Xu *et al.*, 1995), Shawver and co-workers reported that micromolar concentrations of leflunomide inhibited the autophosphorylation of the tyrosine kinase receptors for PDGF and VEGF (Shawver *et al.*, 1997). The compound was also e ective at blocking mitogenesis stimulated by both PDGF and EGF, but exogenous uridine could not reverse the e ect of leflunomide on PDGF mitogenesis, suggesting that inhibition of the receptor tyrosine kinase, and not inhibition of pyrimidine pools, was a key pharmacological activity. The inhibition of EGF-induced mitogenesis by leflunomide was reversed in part by uridine (Shawver *et al.*, 1997), despite the fact that leflunomide and close-in analogs also have inhibitory activity *vs* the EGFR tyrosine kinase (Ghosh *et al.*, 1999).

Leflunomide/SU101 is clearly a tyrosine kinase inhibitor with multiple biochemical e ects, and readily generates a predominant active metabolite (SU0020 or A771726; Figure 1) that has a complex inhibitory profile of its own (Hamilton *et al.*, 1999). SU101 was,

373

Figure 1 Structures of selected tyrosine kinase inhibitors in clinical development for cancer

nonetheless, progressed into clinical trials by SUGEN (now part of Pharmacia). A Phase I study in cancer patients revealed that SU101 was well-tolerated as a 24 h continuous i.v. infusion at doses up to 443 mg/m²/wk. At this dose, the plasma concentration of the active metabolite was maintained at levels su cient to block both PDGFR and EGFR signaling, as well as pyrimidine biosynthesis (Eckhardt *et al.*, 1999). Toxicities were relatively minor (Grade 1 ± 2 nausea, vomiting and fever in approximately 20% of all courses given). Surprisingly, hematopoietic toxicities and hemolysis, which had been noted in the preclinical experience with SU101, were not seen in this Phase I population. One partial response was seen in 26 patients receiving an average of two courses each; the responding patient received 13 courses (52 infusions) to treat an anaplastic astrocytoma, and had a notable (450%) reduction in one measurable lesion (Eckhardt *et al.*, 1999). SU101 has been reported to be in advanced trials for multiple solid tumor types, but recent disclosures (Garber, 2000) indicate that Phase III trials in at least one tumor type (glioblastoma) have been abandoned. The status of other trials (ongoing Phase II trials for ovarian and NSCLC; planned Phase III trials for prostate, colon and NSCLC) is uncertain at the present time.

EGFR inhibitors: Iressa® (ZD1839), OSI-774 (CP-358,774) and CI-1033 (PD183805)

Iressa® (ZD1839) While STI571 has provided notable clinical proof-of-concept for the clinical e cacy and safety of tyrosine kinase inhibitors, the early clinical findings with AstraZeneca's ZD1839 (Iressa®) have been equally compelling. The pharmacological characteristics of Iressa® were first described in 1996 (Wakeling *et al.*, 1996; Woodburn *et al.*, 1997) as a potent and selective inhibitor of the EGFR tyrosine kinase. This quinazoline-based compound (Figure 1) is an ATP-competitive inhibitor of the EGFR tyrosine kinase (IC_{50} 25 nM) with 50-fold selectivity relative to closely homologous *erb*B family members (IC_{50} for *erb*B2 1±3 mM) and even greater selectivity for more divergent tyrosine kinases. It demonstrates good cellular potency (80 nM IC_{50} for inhibition of EGF-dependent mitogenesis) and robust, dose-dependent anti-tumor e cacy in a variety of human tumor xenografts (Woodburn *et al.*, 1997). These results have been most recently extended to show that Iressa® has *in vivo* e cacy in a diverse human tumor xenograft models both with (Ciardello *et al.*, 2000) and without (Sirotnak *et al.*, 2000) highly activated EGFR signaling pathways. Of equal interest are the observations that Iressa® combines with standard cytotoxic agents (platinums, taxanes, topoisomerase I inhibitors, etc.) to produce additive or supra-additive anti-tumor e cacy *in vivo* without exacerbation of the toxicity of the co-administered cytotoxics. The findings that tumor EGFR density does not predict e cacy when the compound is used in conjunction with cytotoxic agents have significantly impacted the development strategy employed by AstraZeneca as Iressa® moves towards pivotal clinical trials.

Multiple Phase I trials with Iressa® have been summarized, and the results revealed reasonable pharmacokinetics, good toleration and the first signs

of clinical e cacy when used as a single agent in patients with advanced disease (Ferry *et al.*, 2000; Baselga *et al.*, 2000; Kelly *et al.*, 2000). Following oral administration of a single dose (50 mg), maximum plasma drug concentrations (mean 45 ng/ml) occurred 1±5 h post-dose. The mean terminal $t_{1/2}$ was 34 h. Inter-subject variability in exposure was significant following single and multiple administration (up to sevenfold at each dose level), but exposure increased proportionally with dose, with no apparent change in terminal $t_{1/2}$ across the dose range tested (Kelly *et al.*, 2000). In a larger dose-escalation trial, Ferry and collaborators administered Iressa® at doses of 50± (Pollack *et al.*, 1999; Goss *et al.*, 2000; Allen *et al.*, 2000). Given the overall safety and toleration profile of Iressa®, AstraZeneca has committed to an aggressive development strategy, which includes two large Phase III studies to assess the use of Iressa® in combination with cis- or carbo-platinum plus a taxane or gemcitabine in first-line therapy for NSCLC (trials 14 and 17), as well as a Phase II trial (trial 16) to confirm the single agent activity of Iressa® in patients with advanced NSCLC (Kelly *et al.*, 2000). It is important to note that these trials do not call for a prospective selection for patients with tumors with some pre-defined level of EGFR over-expression. All epithelial

700 mg once daily, given orally for 14 days followed by 14 days of observation (Ferry *et al.*, 2000). In total, 64 patients with advanced disease, who had each progressed while on prior chemotherapy, completed 145 cycles. C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$ were proportional across the entire dose range (mean values 113± 2255 ng/ml and 1.8±38.5 mg.h/ml, respectively). As in single dose studies, Iressa showed a long terminal elimination half-life (mean of 46 h). Iressa was very well-tolerated in this study; the most common adverse events were diarrhea and acne-like skin rash (Grade 1 ± 2). Acne-like skin rashes have emerged as a common, mechanism-based adverse event for EGFR inhibitors, but the specific toxicological e ect in the skin is not yet well understood. Grade 3±4 adverse events were shown to be rare with Iressa treatment, and were generally ascribed to disease progression. The dose-limiting toxicity, defined at the 700 mg dose level, was Grade 3 diarrhea (Ferry *et al.*, 2000).

A compelling level of e cacy was also revealed in these early trials (Ferry *et al.*, 2000). Anti-tumor responses were most evident among the 16 NSCLC patients treated with Iressa±two had an objective partial response, two patients had significant regression of disease and two patients had stable disease. Similar pharmacokinetic and safety profiles were noted in a separate study (Baselga *et al.*, 2000), one that also revealed the potential for e cacy from Iressa in patients with advanced prostatic and head-neck cancers. These early results added importantly to the proof-of-concept that selective tyrosine kinase inhibitors could have significant single agent e cacy, as measured by objective tumor regressions, in patients with advanced disease. The clinical observations have therefore recapitulated the pre-clinical data showing that Iressa increased apoptosis and regressions in human tumor xenograft models (Ciardello *et al.*, 2000).

The Iressa data indicate that the e cacy of these agents can be measured using more classically defined clinical endpoints. There will undoubtedly be significant value in the use of pharmacodynamic and surrogate endpoints to guide dose-intensification or to pre-select patients for whom other tyrosine kinase inhibitors might represent the most promising treatment option. Pharmacodynamic endpoints have not played a major role in the early development of EGFR tyrosine kinase inhibitors, despite the fact that several reasonable options exist, including both invasive techniques (direct measurement of tumor-derived or normal tissue-derived EGFR phosphotyrosine, phosphorylation of down-stream signaling molecules; apoptosis markers) and non-invasive techniques such as PET imaging of metabolically modulated tumors (0.9±4.8 mg/ml for 100±1000 mg doses, respectively) tumors express some EGFR, and in the disease target here, NSCLC, tumors often present with a high proportion of EGFR over-expression (up to 80±90% in advanced disease). The strategy is also consistent with pre-clinical data suggesting that e cacy in drug combinations may not be determined in large part by the level of EGFR over-expression in tumors (Sirotnak *et al.*, 2000). Results are expected from these pivotal trials in a late-2001 or early-2002 timeframe.

OSI-774 (CP-358,774) CP-358,774 is also a potent and selective quinazoline-based inhibitor of the EGFR function (Figure 1). This compound is a reversible, ATP-competitive inhibitor (IC_{50} of 2 nM) of the EGFR tyrosine kinase, with greater than 500-fold selectivity against other tyrosine kinases, such as the closely related *erb*B2 kinase, as well as v-*src*, c-*abl* and the insulin and IGF-1 receptors, (Moyer *et al.*, 1997). CP-358,774 inhibits the autophosphorylation of the EGF receptor in a variety of EGFR over-expressing tumor cells (IC_{50}=20 nM), and produces cell cycle arrest and apoptosis in multiple cell types (Moyer *et al.*, 1997; Barbacci *et al.*, 1997; Iwata *et al.*, 1997). *In vivo*, CP-358,774 e ectively inhibits EGFR-specific tyrosine phosphorylation in human tumor xenografts (ED_{50} of 10mg/kg p.o. when given as a single dose) with significant duration of action; daily dosing produces substantial growth inhibition and regressions in human tumor xenografts (Pollack *et al.*, 1999). Moreover, the dose-response for tumor growth inhibition shows good agreement with the dose-response for inhibition of EGFR-phosphotyrosine in tumors from treated animals. As with Iressa, CP-358,774 was found to generate additive anti-tumor activity when used in combination with cis-platinum and other cytotoxic agents, without exacerbating the toxicities of the other chemotherapeutants (Pollack *et al.*, 1999).

Clinical studies with CP-358,774 have revealed that the agent is well-tolerated at oral doses that achieve plasma concentrations projected to be required for anti-tumor e cacy in humans (400 ± 500 ng/ml). In one study, escalating doses were administered orally once every week (Karp *et al.*, 1999). Eighteen patients with advanced solid tumors were treated at five doses (100 ± 1000 mg) for a maximum period of 24 weeks. Toxicities were observed only at doses higher than 200mg/week, and included mild fatigue, Grade 2 maculopapular (acneiform) rash, Grade 2 nausea, and Grade 2 diarrhea. Like Iressa, CP-358,774 exhibited intra- and inter-subject variability in exposure, but dose-proportional increases in exposure were observed throughout the 100±1000mg weekly dose range. During the first 24 h following a single dose, the C_{avg} has taken over complete responsibility for the devel-

375

was some two- to 10-fold above the projected e cacious plasma concentration. No maximally tolerated dose or dose-limiting toxicity was discerned in this study. In a second Phase I study (Siu *et al.*, 1999), patients were given CP-358,774 tablets in a variety of dose schedules, culminating in daily dosing at the maximally tolerated dose. The target C_{avg} of 400± 500ng/ml was achievable at doses at and above 100 mg/day on a well-tolerated schedule (C_{avg} values following continuous daily dosing at the 50, 100 and 200mg/day levels were 432, 973 and 2120ng/ml, respectively). Dose-limiting diarrhea was encountered at the 200mg/day level. An intermediate dose of 150 mg/day was subsequently defined as the maximally tolerated dose (two of three patients had Grade 1 diarrhea with loperamide support).

Siu and co-workers also made e orts to understand the 'characteristic' Grade 1±2 acneiform rash seen in patients treated with CP-358,774, which was limited to regions of the upper body where adolescent acne is usually manifest (face, back and scalp). Histopathology of skin biopsies showed subepidermal neutrophilic infiltration and epidermal hyperproliferation (Siu *et al.*, 1999). While the precise cytopathic basis for the acneiform rash has not yet been determined, the consistent clinical observations with three di erent agents targeting EGFR function (CP-358,774, Iressa, and Imclone's C-225 antibody) suggest that this is a mechanism-based finding (Siu *et al.*, 1999; Ferry *et al.*, 2000; Cohen *et al.*, 2000b). Skin changes are consistently noted in preclinical studies with rodents exposed to CP-358,774 for extended dosing periods, and these toxicological results are analogous to the skin changes seen in the waved-2 mouse, which has a mutated and marginally functional EGFR tyrosine kinase (Luetteke *et al.*, 1994).

Early e cacy readouts from ongoing Phase II clinical trials with CP-358,774 have been compelling. The agent appears to have a broad potential to treat a variety of human solid tumors, including NSCLC, breast, ovarian and squamous head and neck tumors (Bonomi *et al.*, 2000; Allen *et al.*, 2000; Siu *et al.*, 2000; Hammond *et al.*, 2000). For example, in 34 NSCLC patients who had failed prior chemotherapy, daily oral doses of 150 mg CP-358,774 were well-tolerated, with a maculopapular (acneiform) rash being the most common adverse event reported. In 56 total patients evaluable for tumor response, there have been six partial responses in the lung and/or liver at 8 weeks and several patients with stable disease (Bonomi *et al.*, 2000). In 71 patients with refractory squamous carcinomas of the head and neck, CP-358,774 was again found to cause a reversible acneiform rash and Grade 1±2 diarrhea. Of 78 patients evaluable for response, there have been at least eight confirmed partial responses and 23 patients with stable disease (Siu *et al.*, 2000). These preliminary results indicate that CP-358,774 is generally well-tolerated and demonstrates evidence of single agent anti-tumor activity in patients with recurrent head and neck cancer, as well as in treatment-refractory NSCLC.

Due to significant interests in both CP-358,774 and CI-1033, Pfizer was directed to divest one of these two agents as a condition of their acquisition of Warner Lambert in 2000. As such, Oncogene Science (OSIP) opment of CP-358,774, which is now formally referred to as OSI-774.

CI-1033 (PD183805) As described above, the selective and reversible inhibitors of the EGFR tyrosine kinase appear to o er the promise of therapeutic e cacy coupled to reasonable tolerability. It is important to note, however, that the therapeutic index of neither Iressa nor CP-358,774 has yet to be fully elaborated, and that there may be significant proximity between the maximally tolerated doses and the e cacious doses for both agents. Moreover, the e cacy of neither agent has yet to be established in a blinded, placebo controlled study. As such, there continues to be an opportunity to discover and develop distinctly di erent EGFR tyrosine kinase inhibitors with even greater potential for e cacy and a broader spectrum of activity. CI-1033 is one such distinctly di erent development candidate. As recently reviewed by David Fry of the former Warner Lambert organization, signaling through the *erb*B family of tyrosine kinase receptors often involves complex cross-talk among the members of that receptor family (Fry, 2000). The four family members (EGFR or *erb*B; *erb*B2, *erb*B3 and *erb*B4) are known to intensify their kinase-dependent transforming signals via the formation of heterodimers with each other (Tzahar *et al.*, 1996). There is, therefore, a compelling rationale to consider the potential utility of nonspecific but selective inhibitors that e ectively block the function of the *erb*B family but do not inhibit more structurally diverse tyrosine kinases.

There is also a strong rationale to consider irreversible tyrosine kinase inhibitors. The reversible inhibitors have apparently generated clinical e cacy with dosing regimens designed to maintain plasma concentrations at fairly high levels for extended periods of time. The optimal dosing paradigm for an irreversible inhibitor would be less likely to require prolonged exposure. Moreover, the 'absolute finality' (Fry, 2000) of the irreversible inhibitors could conceivably provide significant advantages in terms of antitumor e cacy. To be balanced, a multi-tropic and irreversible inhibitor would also have the potential to generate a toxicity profile that was di erent and, perhaps, without advantages relative to the more selective, reversible inhibitors. Preclinical data suggest that irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitors can generate significant e cacy with good toleration (Vincent *et al.*, 1999), but the ultimate utility of these agents can only be determined in clinical trials.

Homology modeling of ATP binding to the pocket of EGFR suggested that the thiol of cys773 would be a key potential site for attack by a rationally designed irreversible ATP-mimetic. One compound containing an acrylamide functionality at the six position of the 4-anilinoquinazoline nucleus (Figure 1) was found to have a profoundly rapid onset and long-lasting inhibition of both EGFR and *erb*B2 in tumor cells, and to be selective relative to non-*erb*B tyrosine kinases (Fry *et al.*, 1998). When compared to very closely related reversible analogs (in which the acrylamide double bond was reduced), the 6-substituted irreversible analogs were more potent *in vitro* and had significantly greater e cacy *in vivo*. Further improve-

Oncogene

396

ments (addition of substitutions which also improved water-solubility) led to the elaboration of PD 183805/ CI-1033 (Figure 1). Like its predecessors, this compound has excellent (low nM) potency against *erb*B2 and EGFR in both enzyme- and cell-based assays (Sherwood *et al.*, 1999). Consistent with a predicted advantage relative to reversible inhibitors, CI-1033 potently inhibits human tumor xenografts when dosed as infrequently as once per week, and a single dose eliminated the level of EGFR phosphorylation in tumors for longer than 72 h (Vincent *et al.*, 1999). Like CP-358,774, CI-1033 combines well in drug combinations with cytotoxic agents. Given 24 h after gemcitabine, CI-1033 produced a significant increase in the apoptotic fraction in tumors over treatment with either drug alone (Nelson and Fry, 2000). CI-1033 also e ectively decreased the clonogenicity of human tumor cells taken from patients (Medina *et al.*, 2000), with notable responses seen in breast (67%), NSCLC (60%) and ovarian cancer specimens. CI-1033 Phase I clinical trials have recently been initiated, but data on pharmacokinetics or safety have not yet been disclosed.

Small molecule tyrosine kinase inhibitors targeting angiogenesis pathways

There are multiple tyrosine kinase receptors which appear to have key roles in the generation of new tumor blood vessels and, as such, represent reasonable targets for cancer chemotherapy (for excellent recent reviews, see Cherrington *et al.*, 2000; Randal, 2000; Thompson *et al.*, 1999; Hamby and Showalter, 1999). Included among the key tyrosine kinase targets that have generated the most interest in the scientific and patent (Connell, 2000) literature are PDGFR, VEGFR, FGFR and tie-2. The key development candidates targeting PDGFR, STI571 and SU101, were described above, though neither compound is likely to reveal the clinical utility of PDGFR-directed inhibition of angiogenesis due to their multiple mechanisms of action. Agents that selectively target FGFR and tie-2 are not known to be in development, though several drugs targeting VEGFR have inhibitory activity *vs* FGFR. As such, the focus of the remainder of this overview will be on the clinical candidates targeting VEGFR. Two high a nity receptors for VEGF have been identified and characterized on human endothelial cells, ¯t-1 and KDR. KDR appears to be expressed primarily on activated endothelial cells and is thought to be more of a key driver of mitogenic responses commonly found in neovascularizing tumors, while ¯t-1 is expressed on multiple other cell types (Plate *et al.*, 1994; Wedge *et al.*, 2000a). For the purposes of this review, the terms KDR and VEGFR will be used

of FGFR, which occurred at SU5416 concentrations some 100-fold higher, was found in kinetic experiments to be 'mixed' competitive and non-competitive (Mendel *et al.*, 2000). It has been speculated that the latter result is due to specific biopharmaceutical properties of the compound, which is both lipophilic and potentially reactive in nature. Consistent with this concept are preliminary observations that the inhibition of VEGF-dependent endothelial cell proliferation by SU 5416 has both a rapid onset and a pseudo-irreversible behavior which may be due to high intracellular levels of compound (Mendel *et al.*, 2000). Inhibition of endothelial cell proliferation translated to anti-tumor e cacy in a number of human xenograft and rodent tumor models (Fong *et al.*, 1999). In these studies, no data were generated to relate drug exposure (said to be very short-lived in rodents), or biochemical inhibition of VEGFR or PDGFR, to anti-tumor e cacy. Interestingly, the e cacy of SU5416 was found to be greater in slower-growing *vs* faster growing solid tumor xenografts, which led Fong *et al.* (1999) to speculate that SU5416 might bind preferentially to resting *vs* activated tyrosine kinases on endothelial cells. This would be at odds with other data suggesting that quinazolines bind more avidly to activated kinases (Levitzki and Bohmer, 1998) but, if true, may bode well for human e cacy in a majority of clinical settings.

Phase I studies were carried out in 69 advanced disease patients, with SU5416 dosed i.v. twice weekly. Patients were treated at 13 dose levels between 4.4± 190 mg/m$_2$/day; at the highest dose, a dose limiting toxicity (projectile vomiting) was observed (Rosen *et al.*, 1999). Induction of metabolism was noted in all patients, either due to the parent drug, a metabolite or dexamethasone premedication, and the elimination half-life was found to be 55 min (Cropp *et al.*, 1999). Early signs of e cacy were also apparent, with objective responses seen in three patients (Kaposi's sarcoma, metastatic basal cell and colorectal cancer); seven patients remained on study for more than 6 months, while two remained on study for greater than 18 months (Rosen *et al.*, 1999; Mendel *et al.*, 2000). Given these results, SU5416 has been advanced into multiple Phase II and III at an initial recommended dose of 145 mg/m$_2$, which is su cient to produce systemic exposure comparable to what was required to yield e ective tumor growth inhibition in animals (Cropp *et al.*, 1999). This dose is also within 30% of the human maximally tolerated dose (190 mg/m$_2$). The ongoing development plan includes large studies in NSCLC and colorectal cancer to assess the e cacy of SU5416 both as a single agent and in combination with standard chemotherapies (Mendel *et al.*, 2000).

interchangeably, unless otherwise specified.

SU5416 and SU6668 The former SUGEN organization (now part of Pharmacia) has clearly set the early pace in the race to identify and develop inhibitors of the VEGFR tyrosine kinase. E orts towards this end have initially focused on the indolin-2-one pharmacophore (Figure 1). Among the earliest compounds of this class was SU 5416, which was found to be a potent inhibitor of the kinase activities of both VEGFR and PDGFR. Inhibition of these two tyrosine kinases was found to be competitive with ATP, but the inhibition

A related agent in development, SU6668 (Figure 1), combines a less selective inhibitory profile (inhibition of FGFR in addition to PDGFR and VEGFR) with a more favorable biopharmaceutical profile (Laird *et al.*, 2000). SU 6668 has a significantly lower K_i for PDGFR relative to VEGFR or FGFR (8 nM *vs* 2.1 and 1.2 mM, respectively), a result which appeared consistent with homology models of the respective active sites, but inconsistent with the cellular e ects of SU 6668 (VEGFR-stimulated mitogenesis of endothelial cells much more potently inhibited relative to either PDGFR or FGFR) (Laird *et al.*, 2000). Like

377

SU 5416, SU 6668 was found to be potent and e cacious in a variety of tumor models. Unlike SU5416, which was dosed i.p. in a DMSO-based vehicle, e cacy was achievable with SU6668 when dosed orally each day in a cremaphore-based vehicle. In Phase I studies, SU6668 was administered orally once daily to 16 patients with advanced malignancies, at dose levels between 100±1600 mg/m$_2$/day (Rosen *et al.*, 2000). Nine of 16 patients remained on study for up to 28 weeks while the remaining seven patients had progressive disease. Dose limiting toxicities were not observed, and dose escalation was said to be ongoing. Two patients at 1600 mg/m$_2$ developed liver function abnormalities, but both had potentially confounding liver disease. Other possible drug related toxicities included nausea, headache, fatigue and changes in bowel movements. Pharmacokinetic data suggested that SU6668 had a moderate-high clearance (78 l/day/m$_2$) and a somewhat improved elimination half-life of 2.5 h relative to SU5416 (Rosen *et al.*, 2000). Phase II studies in multiple tumor types have apparently been initiated.

ZD4190 and ZD6474 ZD4190 is a quinazoline-based VEGFR inhibitor (Figure 1) said to have entered Phase I in early 2000. ZD6474 is thought to be from the same structural class, but AstraZeneca has not yet disclosed the specific structure. ZD4190 inhibits both KDR and *t*-1 (IC_{50} values of 29 and 708nM, respectively), and much less potent at inhibiting FGFR (approximately 200-fold relative to KDR). The compound is also 30-fold more potent at inhibiting VEGF-mediated endothelial cell growth relative to FGF-stimulated cell growth (IC_{50} values of 50 and 1530 nM, respectively) (Wedge *et al.*, 2000a). *In vivo*, the compound was found to inhibit capillary invasion of cartilage (increased epiphyseal growth plate area), and to inhibit the growth of four human tumor xenografts in a dose-dependent manner with daily oral administration (Wedge *et al.*, 2000a). Direct measurements of tumor vascular endothelial permeability, using contrast medium-enhanced MRI indicated that halted and marked regressions could again be induced in these tumors upon re-treatment. While the preclinical data for both compounds appear to be very promising, Phase I results for neither ZD4190 nor ZD6474 have yet been disclosed.

PTK 787 Novartis is reported to be developing PTK 787, which has an anilinophthalazine pharmacophore (Bold *et al.*, 2000) related to but distinct from the quinazolines described above (Figure 1). The compound is a potent inhibitor of both major human VEGFR (IC_{50} values of 37 and 77 nM for KDR and *t*-1, respectively) and, like STI571, it provides potent (sub-micromolar) inhibition of PDGFR and c-*kit* but does not inhibit v-*abl*, EGFR or FGFR (Wood *et al.*, 2000). PTK 787 inhibits VEGF-induced KDR autophosphorylation and mitogenesis, and promotes endothelial cell apoptosis, at a similar concentration (Wood *et al.*, 2000). The compound also has good biopharmaceutical properties (plasma concentrations 41 mM 8 h after administration of a 50 mg/kg oral dose to mice), and impressive antiangiogenic (ED_{50}512.5 mg/kg/day for inhibition of angiogenesis in a s.c. growth factor implant model) and anti-tumor activity (significant growth inhibition in six di erent human tumor xenograft models at daily oral doses of 25 ± 75 mg/kg) (Wood *et al.*, 2000). A key issue in the field of anti-angiogenesis research has long been the fear that inhibition of tumor angiogenesis would also impair normal angiogenesis, such as that in wound healing. Given that most solid tumors are managed using multi-modality treatments that include surgery, this has been a theoretical limitation to inhibitors of angiogenesis. Interestingly, PTK 787 appears to have much less e cacy as an inhibitor of physiological angiogenesis of wound healing than as an e ective blocker of tumor angiogenesis. Daily dosing of rats up to 50 mg/kg day did not impair the healing or decrease the tensile strength of full-thickness incisional wounds (Wood *et al.*, 2000). Data on the antitumor activity of PTK 787 were recently extended to a renal tumor implant model, which was used to show that the

acute ZD4190 treatment produced measurable changes in vascular permeability at doses which yielded anti-tumor activity during chronic administration (Wedge *et al*., 1999). ZD6474, the second putative development candidate, is unique among small molecule angiogenesis inhibitors, in that it is found to induce significant regressions in PC-3 tumors of varying size, with greatest e ects being produced in the largest tumors (Wedge *et al*., 2000b). An intermittent ZD6474 treatment schedule, involving withdrawal of compound for 4 weeks, revealed that tumor re-growth could be compound could also inhibit both primary tumor growth and the emergence of tumor metastasis to the lung. Using a non-invasive (color Doppler imaging) surrogate endpoint, a commensurate decrease in renal artery blood flow could also be observed after chronic treatment (Drevs *et al*., 2000). Thus, PTK 787 appears to show significant preclinical e cacy, and to produce potent anti-tumor e ects under well-tolerated dosing regimens. The preclinical toxicological profile and the human pharmacokinetics of this compound have not yet been disclosed.

Table 1 Selected small molecule tyrosine kinase inhibitors in clinical development for cancer

Drug candidate	*Sponsor*	*Target(s)*	*Current/most advanced stage*
STI 571 (CGP57148B)	Novartis	PDGFR, *abl*, c-*kit*, others?	Phase III for CML
SU 101 (Leflunomide)	Pharmacia	PDGFR, EGFR, pyrimidines	Phase II/III in multiple tumors (discontinued?)
Iressa (ZD1839)	AstraZeneca	EGFR	Phase III for NSCLC, others
OSI-774 (CP-358,774)	Ocogene Science	EGFR	Phase II for NSCLC, H/N
CI-1033 (PD183805)	Pfizer	EGFR and other erbB kinases	Phase I
SU 5416	Pharmacia	VEGFR, PDGFR, others?	Phase II for NSCLC, colorectal ca
SU 6668	Pharmacia	VEGFR, PDGFR, FGFR	Phase I
ZD4190, ZD6474	AstraZeneca	VEGFR (KDR plus flt-1)	Phase I
PTK 787	Novartis	VEGFR (KDR plus flt-1), PDGFR, c-*kit*	Phase I

Oncogene

Development issues

It is clear that the development of newer agents like the tyrosine kinase inhibitors will require new concepts and clinical paradigms that are distinctly di erent from those used to develop the well-known cytotoxic agents commonly used in cancer chemotherapy. Some recent commentaries have done an outstanding job at framing these development issues (Sausville, 2000; Workman, 2000; Hudes, 1999; Eisenhauer, 1998).

Paramount among these is the need for non-conventional endpoints in clinical trial design, and for the identification, validation and implementation of surrogate endpoints which may help direct dose-modulation during therapy. From the examples provided above, it is clear that for several agents (Iressa, CP-358,774; SU 5416), the presumed e cacious dose in humans is very close to the maximally tolerated dose. None of these agents has yet been in a clinical trial designed to probe a broader aspect of e cacious dose range. Given the somewhat poor performance of preclinical e cacy models in predicting e ective plasma concentrations in humans, organizations developing these new agents often resort to targeting some multiple of the plasma concentration required to generate e cacy in animal models, without first gaining an understanding as to whether clinical e cacy is dose-responsive, or that most patients are not being dosed at a level well-along on the plateau of the dose-response curve. Non-invasive approaches (Doppler and contrast directed. This may perhaps be a non-issue for VEGFR and PDGFR inhibitors, which target transiently, focally activated receptors on normal cells. However, it is clear that there may be di erent approaches in dealing with this issue during the development of EGFR inhibitors. AstraZeneca has apparently not incorporated prospective measurements of EGFR over-expression in tumors from patients with NSCLC as an inclusion criteria in their Phase III trials with Iressa. As mentioned previously, one can surmise that the rationale for this strategy was based on both the high proportion of NSCLC tumors that over-express EGFR, and by preclinical data showing that over-expression is not predictive of a drug combination anti-tumor response.

Pfizer and Oncogene Science have executed at least one Phase II study with CP-358,774 in head and neck cancer patients where EGFR expression levels were evaluated as an entry criterion (Siu *et al*., 2000). The basis of this strategy could be said to reside in the Genentech development experience with Herceptin, in which all patients entered into clinical trial, and subsequently all patients receiving the approved commercial product, are first pre-screened to detect the level of over-expression of *erb*B2 in their breast tumors. It is interesting to note that retrospective analyses attempting to relate the level of *erb*B2 expression to clinical response in patients treated with Herceptin (Dowsett *et al*., 2000) have been inconsistent and unconvincing. It is somewhat troubling to

• agent imaging for VEGFR inhibitors) and invasive approaches (tumor and tissue sampling pre- and post-treatment for EGFR inhibitors) are being developed to aid in the assessment of minimally and maximally e ective doses during the first days and weeks of clinical trial. The development of these surrogate endpoints is occurring on a parallel path with the agents themselves, probably too late to help define the dose-response, the minimally- and maximally-e ective dose, or the most e cient development paradigm.

A second key issue is one of the biochemical selectivity of tyrosine kinase inhibitors, and the impact that it may have on both the e cacy and the safety of the clinical candidate. The current experience with both non-selective tyrosine kinase inhibitors (STI571 and SU5416) and selective compounds (Iressa, and CP-358,774) suggest that e cacy can be generated with either class of inhibitor, with modest, comparable safety margins. There could be an opportunity to assess the relative merits of EGFR-selective vs. pan erbB inhibitors when comparing the results of the trials with Iressa, CP-358,774 and CI-1033, but the irreversibility of the latter candidate is likely to confound the comparisons of relative therapeutic index. A related issue is one of pre-screening patients for the over-expression of the target at which the tyrosine kinase is see that so straight-forward an assay (immunohisto-chemistry) applied on a *post hoc* basis to understand an agent with so singular a mechanism of action (Herceptin) has led to so little insight.

One can perhaps begin to guage the obstacles that may lie ahead for the development of surrogate endpoints, which encompasses the application of novel technologies applied in a prospective way to drugs with complex mechanisms of action and pharmacological e ects. This is the next frontier for the development of these new therapies for cancer. As such, the next 5±6 years are likely to be as challenging, and as exhilarating, as have been the past 5±6 years.

379

Abbreviations

ATP, adenosine triphosphate; EGF/EGFR, epidermal growth factor/EGF receptor; PDGF/PDGFR, platelet-derived growth factor/PDGF receptor; CML, chronic myelogenous leukemia.

Acknowledgments

I would like to acknowledge the outstanding contributions of each member of the Pfizer Global R&D division and the Pfizer Oncology team for their insights, support, commitment and good humor.

References

Allen LF, Cerna C, Gomez L, Yochmowitz M, Medina ML and Weitman S. (2000). *Proc. NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*, **384.**

Ashman LK. (1999). *Intl. J. Biochem. Cell Biol.*, **31**, 1037 ± 1051.

Barbacci EG, Cunningham A, Iwata K, Moyer JD and Miller PE. (1997). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **38**, 3143.

Bartlett RR and Schleyerbach R. (1985). *Intl. J. Immunopharmacol.*, **7**, 7 ± 18.

Baselga J, Herbst R, LoRusso P, Rischin D, Ranson M, Plummer R, Raymond E, Maddox A-M, Kaye SB, Kieback DG, Harris A and Ochs J. (2000). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19**, 686.

Bold G, Altmann KH, Frei J, Lang M, Manley PW, Traxler P, Wietfeld B, Bruggen J, Buchdunger E, Cozens R, Ferrari S, Furet P, Hofmann F, Martiny-Baron G, Mestan J, Rosel J, Sills M, Stover D, Acemoglu F, Boss E, Emmenegger R, Lasser L, Masso E, Roth R, Schlachter C and Vetterli W. (2000). *J. Med. Chem.*, **43**, 2310 ± 2323.

Bonomi P, Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, Karp D, Rigas J, Hammond L, Rowinsky E, Preston G, Ferrante KJ and Allen LF. (2000). *Proc. NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*, **386.**

Bridges AJ. (1999). *Curr. Med. Chem.*, **6**, 825 ± 843.

Cherrington JM, Strawn LM and Shawver LK. (2000). *Adv. Cancer Res.*, **79**, 1 ± 38.

Ciardello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Pomatico G, De Placido S, Bianco AR and Tortora G. (2000). *Clin. Cancer Res.*, **6**, 2053 ± 2063.

Cohen RB, Falcey JW, Paulter VJ, Fetzer KM and Waksal HW. (2000a). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19**, 1862.

Cohen S, Smolen J, Emery E, Cannon G, Weaver A and Schi M. (2000b). *Arthr. Rheum.*, **43** (Suppl. 9), 1221.

Heinrich MC, Gri th DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA and Zigler AJ. (2000). *Blood*, **96**, 925 ± 932.

Hudes G. (1999). *J. Clin. Oncol.*, **17**, 1093 ± 1094.

Hunter T. (2000). *Cell*, **100**, 113 ± 127.

Iwata K, Miller PE, Barbacci EG, Arnold LD, Doty J, DiOrio CI, Pustilnik LR, Reynolds M, Thelemann A, Sloan D and Moyer JD. (1997). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **38**, 4248.

Karp DD, Silberman SL, Csudac R, Wirth F, Gaynes L, Posner M, Bubley G, Koon H, Bergman M, Huang M and Schnipper LE. (1999). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **18**, 1499.

Kelliher MA, McLaughlin J, Witte ON and Rosenberg N. (1990). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 6649 ± 6653.

Kelly HC, Ferry D, Hammond L, Kris M, Ranson M and Rowinsky E. (2000). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **41**, 3896.

Kuo EA, Hambleton PT, Kay DP, Evans PL, Matharu SS, Little E, McDowall N, Jones CB, Hedgecock CJ, YeaCM, Chan AW, Hairsine PW, Ager IR, Tully WR, Wwilliason

Connell RD. (2000). *Exp. Opin. Ther. Patents* **10,** 767 ± 786.
Cropp G, Rosen L, Mulay M, Langecker P and Hannah A. (1999). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **18,** 619.
Dowsett M, Cooke T, Ellis I, Gullick WJ, Gusterson B, Mallon E and Walker R. (2000). *Eur. J. Cancer,* **36,** 170 ± 176.
Drevs J, Hofmann I, Hugenschmidt H, Wittig C, Madjar H, Muller M, Wood J, Martiny-Baron G, Unger C and Marme D. (2000). *Cancer Res.*, **60,** 4819 ± 4824.
Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J and Lydon NB. (1996). *Nat. Med.*, **2,** 561 ± 566.
Druker BJ and Lydon NB. (2000). *J. Clin. Invest.*, **105,** 3 ± 7.
Eckhardt SG, Rizzo J, Sweeney KR, Cropp G, Baker SD, Kraynak MA, Kuhn JG, Villalona-Calero M, Hammond L, Weiss G, Thurman A, Smith L, Drengler R, Eckhardt JR, Moczygemba J, Hannah AL, von Ho DD and Rowinsky EK. (1999). *J. Clin. Oncol.*, **17,** 1095 ± 1104.
Eisenhauer EA. (1998). *Annals. Oncol.*, **9,** 1047 ± 1052.
Ferry D, Hammond L, Ranson M, Kris MG, Miller V, Murray P, Tullo A, Feyereislova A, Averbuch S and Rowinsky E. (2000). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19,** 5E.
Fong TAT, Shawver LK, Sun L, Tang C, App H, Powell TJ, Kim YH, Schreck R, Wang X, Risau W, Ullrich A, Hirth KP and McMahon G. (1999). *Cancer Res.*, **59,** 99 ± 106.
Fry DW. (2000). *Anti-Cancer Drug Design,* **15,** 3 ± 16.
Fry DW, Bridges AJ, Denny WA, Doherty A, Greis K, Hicks JL, Hook KE, Keller PR, Leopold WR, Loo J, Mcnamara DJ, Nelson JM, Sherwood V, Smaill JB, Trumpp-Kallmeyer S and Dobrusin E. (1998). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **95,** 12022 ± 12027.
Fry DW, Kraker AJ, McMichael A, Ambroso LA, Nelson JM and Leopold WR. (1994). *Science,* **265,** 1093 ± 1095.
Garber K. (2000). *J. Natl. Cancer Inst.*, **92,** 967 ± 969.
Ghosh S, Narla RK, Zheng Y, Liu X-P, Jun X, Mao C, Sudbeck EA and Uckun FM. (1999). *Anti-Cancer Drug Design,* **14,** 403 ± 410.
Gibbs JB. (2000). *J. Clin. Invest.*, **105,** 9 ± 13.
Goss G, Hirte H, Batist G, Stewart D, Miller W, Lorimer I, Abugaber A, Matthews S and Seymour L. (2000). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19,** 880.
Hamby JM and Showalter HDH. (1999). *Pharmacol. Ther.*, **82,** 169 ± 193.
Hamilton LC, Vojnovic I and Warner TD. (1999). *Br. J. Pharmacol.*, **127,** 1589 ± 1596.
Hammond LA, Denis LJ, Salman UA, Chintapalli K, Hidalgo M, Jeraback P, Patnaik A, Allen LF, Ferrante KJ, Carter WO, Kuhn, Drengler JR, Silberman S and Rowinsky EK. (2000). *Proc. NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy,* **385.**
Hanahan D and Weinberg RA. (2000). *Cell,* **100,** 57 ± 70.
RA and Westwood R. (1996). *J. Med. Chem.*, **39,** 4608 ± 4621.
Kurzrock R, Gutterman JU and Talpaz M. (1988). *N. Engl. J. Med.*, **319,** 990 ± 998.
Laird AD, Vajkoczy P, Shawver LK, Thurnher A, Liang C, Mohammadi M, Schlessinger J, Ullrich A, Hubbard SR, Blake RA, Fong TAT, Strawn LM, Sun L, Tang C, Hawtin R, Tang F, Shenoy N, Hirth KP, McMahon G and Cherrington JL. (2000). *Cancer Res.*, **60,** 4152 ± 4160.
Lawrence DS and Niu J. (1998). *Pharmacol. Ther.*, 77, 81 ± 114.
le Coutre P, Mologni L, Cleris L, Marchesi E, Buchdunger E, Giardini R, Formelli F and Gambacorti-Passerini C. (1999). *J. Natl. Cancer Inst.*, **91,** 163 ± 168.
Levitzki A and Bohmer FD. (1998). *Anti-Cancer Drug Design,* **13,** 731 ± 734.
Levitzki A. (1999). *Pharmacol. Ther.*, **82,** 231 ± 239.
Luetteke NC, Phillips HK, Qiu TH, Copeland NG, Earp HS, Jenkins NA. And Lee DC. (1994). *Genes Dev.*, **8,** 399 ± 413.
Mattar T, Kochhar K, Bartlett R, Bremer EG and Finnegan A. (1993). *FEBS Lett.*, **334,** 161 ± 164.
Medina L, Gomez L, Cerna C, Kraker A, Yochmowitz M and S Weitman S. (2000). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **41,** 3078.
Mendel DB, Laird BD, Smolich BD, Blake RA, Liang C, Hannah AL, Shaheen RM, Ellis LM, Weitman S, Shawver LK and Cherrington JM. (2000). *Anti-Cancer Drug Design,* **15,** 29 ± 41.
Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, DiOrio C, Doty J, Morin MJ, Moyer MP, Neveu M, Pollack VA, Pustilnik LR, Reynolds MM, Sloan D, Theleman A and Miller P. (1997). *Cancer Res.*, **57,** 4838 ± 4848.
Nelson JM and Fry DW. (2000). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **41,** 1533.
Osherov N and Levitzki A. (1994). *Eur. J. Biochem.*, **225,** 1047 ± 1053.
Plate KH, Breier G, Weich HA, Mennel HD and Risau W. (1994). *Int. J. Cancer,* **59,** 520 ± 529.
Pollack VA, Savage DM, Baker DA, Tsaparikos KE, Sloan DE, Moyer JD, Barbacci EG, Pustilnik LR, Smolarek TA, Davis JA, Vaidya MP, Arnold LD, Doty JL, Iwata K and Morin MJ. (1999). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **291,** 739 ± 748.
Randal J. (2000). *J. Natl. Cancer Inst.*, **92,** 520 ± 522.
Rosen L, Hannah A, Rosen P, Kabbinavar F, Mulay M, Gicanov N, DePaoli A, Cropp G and Mabry M. (2000). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19,** 708.
Rosen L, Mulay M, Mayers A, Kabbinavar F, Rosen P, Cropp G and Hannah A. (1999). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **18,** 618.

Sausville EA. (2000). *Anti-Cancer Drug Design,* **15,** 1 ± 2.
Sedlacek HH. (2000). *Drugs,* **59,** 435 ± 476.
Shawver LK, Schwartz DP, Mann E, Chen H, Tsai J, Chu L, Taylorson L, Longhi M, Meredith S, Germain L, Jacobs JS, Tang C, Ullrich A, Berens ME, Hersh E, McMahon G, Hirth KP and Powell TJ. (1997). *Clin. Cancer Res.*, **3,** 1167 ± 1177.
Wakeling AE, Barker AJ, Daview DH, Brown DS, Green LR, Cartlidge SA and Woodburn JR. (1996). *Breast Cancer Res. Treat.*, **38,** 67 ± 73.
Wang W-L, Healy ME, Sattler M, Verma S., Lin J, Maulik G, Stiles CD, Gri n JD, Johnson BE and Salgia R. (2000). *Oncogene,* **19,** 3521 ± 3528.
Ward WHJ, Cook PN, Slater AM, Daview H, Holdgate GA

Sherwood V, Bridges AJ, Denny WA, Rewcastle GW, Smaill JB and Fry DW. (1999). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **40**, 723.

Sirotnak FM, Zakowsky MF, Miller VA, Scher HI and Kris MG. (2000). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **41**, 3076.

Siu LL, Hidalgo M, Nemunaitis J, Rizzo J, Moczygemba J, Eckhardt SG, Tolcher A, Smith L, Hammond L, Blackburn A, Tensfeldt T, Silberman S and von Ho DD. (1999). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **18**, 1498.

Siu LL, Soulieres D, Senzer N, Agarwala S, Vokes E, Fisher D, Marsolais C, Ferrante KJ and Allen LF. (2000). *Proc. NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*, **387**.

Smolen JS and Emery P. (2000). *Rheumatol.*, **39** (Suppl. 1), 48 ± 56.

Songyang Z and Cantley LC. (1998). *Methods Mol. Biol.*, **87**, 87 ± 98.

Sungaran R, Chislom OT, Markovic B, Khachigian LM, Tanaka Y and Chong BH. (2000). *Blood*, **95**, 3094 ± 3101.

Talpaz M, Sawyers CL, Kantarjain H, Resta D, Fernandes Reese S, Ford J and Druker BJ. (2000). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **19**, 6.

Thompson WD, Li WW and Maragoudakis M. (1999). *J. Pathol.*, **187**, 503 ± 510.

Tzahar E, Waterman H, Chen XM, Levkowitz G, Karunagaran D, Lavi S, Ratzkin BJ and Yarden Y. (1996). *Mol. Cell. Biol.*, **16**, 5276 ± 5287.

Vincent PW, Patmore SJ, Atkinson BE, Bridges AJ, Kirkish LS, Dudeck RC, Leopold WR, Zhou H and Elliott WL. (1999). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **40**, 117.

and Green LR. (1994). *Biochem. Pharmacol.*, **48**, 659 ± 666.

Wedge SR, Waterton JC, Tessier JJ, Checkley D, Dukes M, Kendrew J and Curry B. (1999). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **40**, 2741.

Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Curwen, JO, Hennequin F, Thomas AP, Stokes ESE, Curry B, Richmond GHP and Wadsworth PF. (2000a). *Cancer Res.*, **60**, 970 ± 975.

Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Hennequin F, Stokes ESE and Curry B. (2000b). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **41**, 3610.

Wood JM, Bold G, Buchdunger E, Cozens R, Ferrari S, Frei J, Hofmann F, Mestan J, Mett H, O'Reilly T, Persohn E, Rosel J, Schnell C, Stover D, Theuer A, Towbin H, Wenger F, Woods-Cook K, Menrad A, Siemeister G, Schirner M, Thierauch K-H, Schneider MR, Drevs J, Martiny-Baron G, Totzke F and Marme D. (2000). *Cancer Res.*, **60**, 2178 ± 2189.

Woodburn JR, Barker AJ, Gibson KH, Ashton SE, Wakeling AE, Curry BJ, Scarlett L and Henthord LR. (1997). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **38**, 4251.

Workman P. (2000). *Curr. Opin. Oncol., Endocrin. Metab. Invest. Drugs*, **2**, 21 ± 25.

Xu X, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A and Chong AS-F. (1995). *J. Biol. Chem.*, **270**, 12398 ± 12403.

381

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 209/34, 403/06, 409/06, A61K 31/40, 31/415 — A2

(11) International Publication Number: **WO 99/48868**

(43) International Publication Date: 30 September 1999 (30.09.99)

(21) International Application Number: PCT/US99/06468

(22) International Filing Date: 26 March 1999 (26.03.99)

(30) Priority Data:

60/079,713	26 March 1998 (26.03.98)	US
60/080,422	2 April 1998 (02.04.98)	US
60/081,792	15 April 1998 (15.04.98)	US
60/082,056	16 April 1998 (16.04.98)	US
60/089,397	15 June 1998 (15.06.98)	US
60/089,521	16 June 1998 (16.06.98)	US
60/098,783	1 September 1998 (01.09.98)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: SUGEN, INC. [US/US]; 230 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). NEW YORK UNIVERSITY [US/US]; 550 First Avenue, New York, NY 10016 (US). MAX-PLANCK INSTITUT FUR BIOCHEMIE [DE/DE]; Am Klopferspitz 18A, D-82152 Martinsried (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: FONG, Annie [US/US]; 811 Shetland Place, Sunnyvale, CA 94087 (US). HANNAH, Alison [US/US]; 3449 Brittan Avenue, San Carlos, CA 94070 (US). HARRIS, David, G. [US/US]; 417 Roosevelt Way, San Francisco, CA 94114 (US). HIRTH, Peter [DE/US]; 334 Collingwood Street, San Francisco, CA 94114 (US). HUBBARD, Steven, R. [US/US]; 5465 Sylvan Avenue, Riverdale, NY 10471 (US). LANGECKER, Peter [US/US]; 17610 Via Sereno, Monte Sereno, CA 95030 (US). LIANG, Congxin [CN/US]; 726 W. Remington Drive, Sunnyvale, CA 94087 (US). MCMAHON, Gerald [US/US]; 1800 Schultz Road, Kenwood, CA 95452 (US). MOHAMMADI, Moosa [IR/US]; 564 First Avenue #12F, New York, NY 10016 (US). SCHLESSINGER, Joseph [IL/US]; 37 Washington Square West, New York, NY 10011 (US). SHAWVER, Laura, K. [US/US]; 216 Cotter Street, San Francisco, CA 94112 (US). SUN, Li [CN/US]; 64 Rockharbor Lane, Foster City, CA 94404 (US). TANG, Peng, C. [US/US]; 827 Camino Ricardo, Moraga, CA 94556 (US). ULLRICH, Axel [DE/DE]; Turkenstrasse 104, D-80799 München (DE).

(74) Agents: WARBURG, Richard, J. et al.; Lyon & Lyon LLP, Suite 4700, 633 West Fifth Street, Los Angeles, CA 90071-2066 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

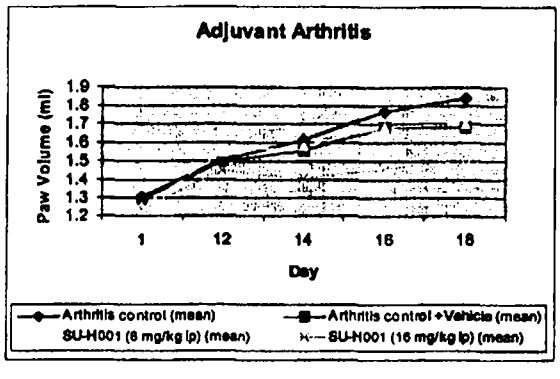
Published

Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

(54) Title: HETEROCYCLIC FAMILIES OF COMPOUNDS FOR THE MODULATION OF TYROSINE PROTEIN KINASE

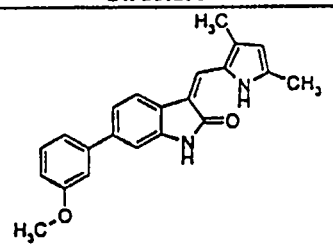
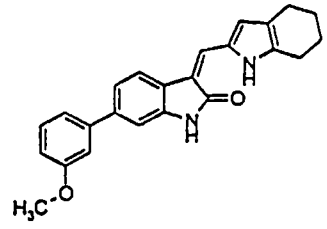
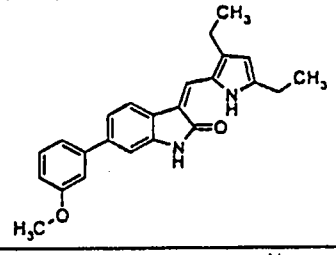
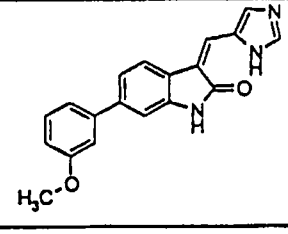
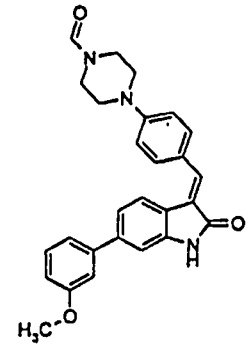
(57) Abstract

The invention relates to certain indolinone-based and pyrazolylamide-based compounds, their method of synthesis, and combinatorial libraries consisting of the compounds. The invention also relates to methods of modulating the function of protein kinases using these compounds and methods of treating diseases by modulating the function of protein kinases and related signal transduction pathways.



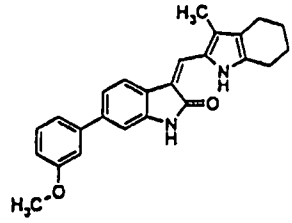
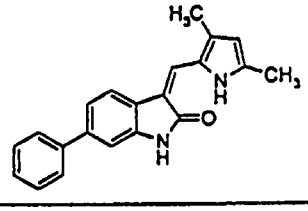
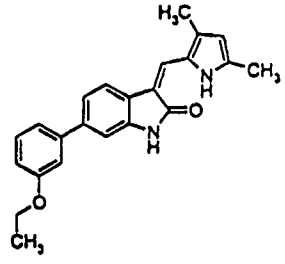
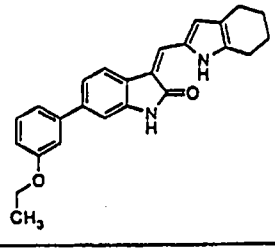
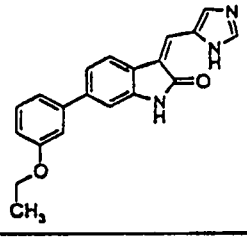
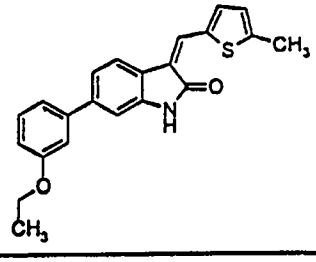
383

TABLE 9

Compound Nunber	Structure
PI-00$_1$	
PI-002	
PI-003	
PI-004	
PI-005	

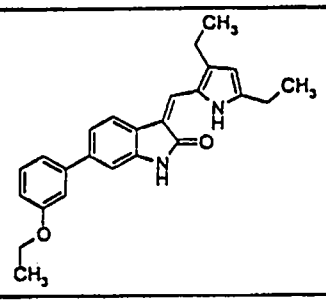
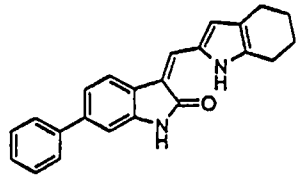
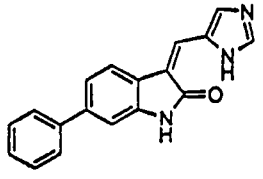
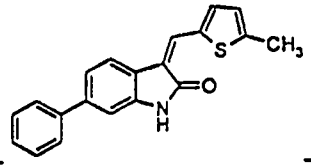
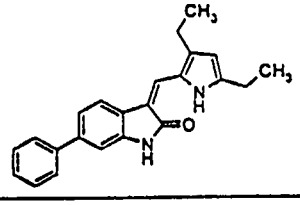
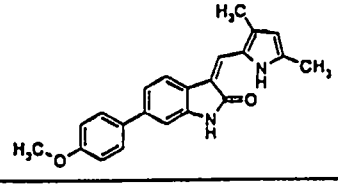
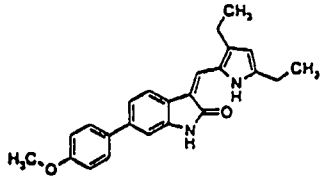
384

TABLE 9 (continued)

PI-006	
PI-007	
PI-008	
PI-009	
PI-010	
PI-011	

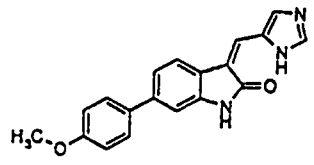
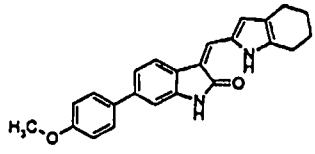
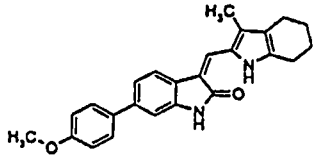
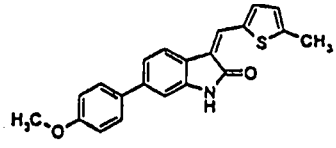
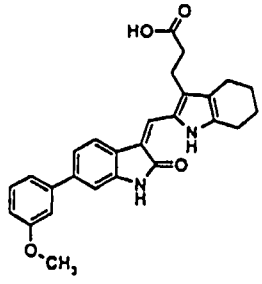
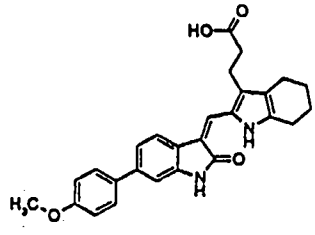
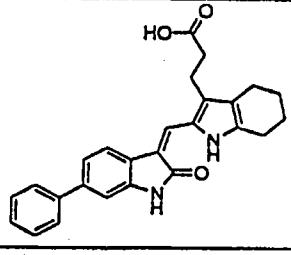
305

TABLE 9 (continued)

PI-012	
PI-013	
PI-014	
PI-015	
PI-016	
PI-017	
PI-018	

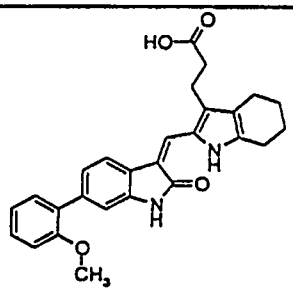
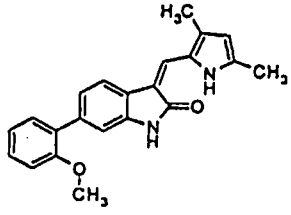
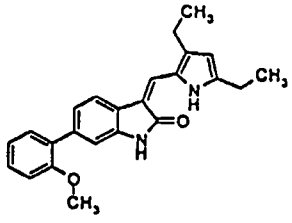
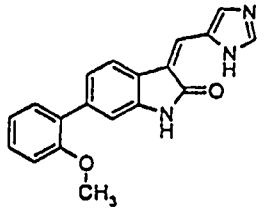
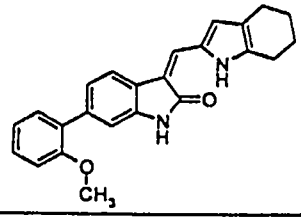
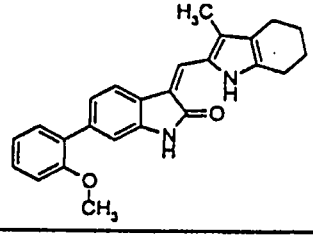
386

TABLE 9 (continued)

PI-019	
PI-020	
PI-021	
PI-022	
PI-023	
PI-024	
PI-025	

387

TABLE 9 (continued)

PI-026	
PI-027	
PI-028	
PI-029	
PI-030	
PI-031	

EXAMPLE 28: Demonstration of Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor-Stimulated Cell Proliferation

The effect of several indolinone compounds (Compound AV-002, Compound AV-003, and Compound AV-004) on VEGF-stimulated cell proliferation of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) is described. The indolinone compounds prevent the phosphorylation of substrate molecules by the activated receptor tyrosine kinase and thereby block signal transduction and the resulting cell proliferation.

The three compounds evaluated inhibited VEGF-stimulation of HUVECs with differing effectiveness and specificity. In this example, Compound AV-003 was more potent than Compound AV-002, while Compound AV-004 apparently inhibited VEGF-stimulated proliferation of HUVEC through nonspecific antiproliferative mechanisms, similar to those observed with doxorubicin, a reference compound.

The cellular mechanism of action of Compound AV-002 and Compound AV-003 can be explained by inhibition of the receptor tyrosine kinases and thereby signal transduction to the cell nucleus which is necessary for the start of cell proliferation. However, the inventors do not wish to be restricted to this explanation.

Materials and Methods:

The cells used were HUV-EC-C (umbilical cord, human) obtained from the ATCC. The cells were cultivated in MEM (Sigma, M5650) + 10% FCS (Gibco Brl) + bullet kit and passaged once/week. Only early passages (up to passage 10) were used. The cells were isolated from cell culture flasks by incubation with trypsin/EDTA.

The test compounds were dissolved at 40 mM in DMSO and stored at 4 °C. The reference compound doxorubicin was dissolved at 2 mM in A. dest.

The control groups were cells without VEGF and without substances. The test groups were the corresponding groups with additions of serial dilutions of test substances.

Experimental Conditions *in vitro*: (1) TCA (10%): 10 g TCA was dissolved in 90 g A. dest.; (2) Acetic acid (1%, Merck): 1 mL acetic acid was dissolved in 99 mL of A. dest.; (3) SRB solution (0.4%, Sigma): 2 g sulforhodamin B was dissolved in 500 mL acetic acid (1%); (4) TRIS buffer (10 mM): 1.211 g/L TRIS was dissolved in A. dest. and titrated to pH 10.5 with NaOH (1 M); (5) VEGF stock solution (10 µg/mL): 10 µg VEGF

US006268391B1

(12) **United States Patent**
Dickerson et al.

(10) **Patent No.: US 6,268,391 B1**
(45) **Date of Patent: Jul. 31, 2001**

D5
389

(54) **BENZYLIDENE-1,3-DIHYDRO-INDOL-2-ONE DERIVATIVES A RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS, PARTICULARLY OF RAF KINASES**

(75) Inventors: **Scott Howard Dickerson**, Chapel Hill; **Philip Anthony Harris**; **Robert Neil Hunter, III**, both of Raleigh; **David Kendall Jung**, Durham; **Karen Elizabeth Lackey**, Hillsborough; **Robert Walton McNutt, Jr.**, Durham; **Michael Robert Peel**, Chapel Hill; **James Marvin Veal**, Apex, all of NC (US)

(73) Assignee: **Glaxo Wellcome Inc.**, Research Triangle Park, NC (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/446,586**

(22) PCT Filed: **Aug. 4, 1998**

(86) PCT No.: **PCT/EP98/04844**

§ 371 Date: **Apr. 7, 2000**

§ 102(e) Date: **Apr. 7, 2000**

(87) PCT Pub. No.: **WO99/10325**

PCT Pub. Date: **Mar. 4, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 6, 1997 (GB) 9716557

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 31/404**; C07D 209/34

(52) **U.S. Cl.** **514/418**; 548/486; 548/466; 548/433; 548/235; 548/181; 548/151; 546/84; 546/277.7; 514/292; 514/339; 514/365; 514/366; 514/374; 514/381

(58) **Field of Search** 514/418, 379, 514/381, 366, 365, 339, 292; 548/486, 151, 181, 235, 252, 433, 466; 546/84, 277.7

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,834,504 * 11/1998 Tang et al. 514/418

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2 306 108	4/1997	(GB) .
WO 96 40116	12/1996	(WO) .
WO 97 25986	7/1997	(WO) .
WO 98 07695	2/1998	(WO) .

* cited by examiner

Primary Examiner—C. S. Aulakh
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—John L. Lemanowicz

(57) **ABSTRACT**

Compounds of general formula (I) wherein: R^1 is H or optionally joined with R^2 to form a fused ring selected from the group consisting of five to ten membered aryl, heteroaryl or heterocyclyl rings, R^2 and R^3 are independently H, HET, aryl, C_{1-12} aliphatic, CN, NO_2, halogen, R^{10}, $—OR^{10}$, $—SR^{10}$, $—S(O)R^{10}$, $—SO_2R^{10}$, $—NR^{10}R^{11}$, $—NR^{11}R^{12}$, $—NR^{12}COR^{11}$, $—NR^{12}CO_2R^{11}$, $—NR^{12}CONR^{11}R^{12}$, $—NO^{12}SO_2R^{11}$, $—NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$, $—COR^{11}$, $—CO_2R^{11}$, $—CONR^{12}R^{11}$, $—SO_2NR^{12}R^{11}$, $—OCONR^{12}R^{11}$, $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$, R^6 and R^7 are independently halogen, CN, NO_2, $—CONR^{10}R^{11}$, $—SO_2NR^{10}R^{11}$, $—NR^{10}R^{11}$, or $—OR^{11}$, where R^{10} and R^{11} are as defined below; R^8 is OH, $NHSO_2R^{12}$ or $NHCOCF_3$; and their use in therapy, especially in the treatment of disorders mediated by cRaf1 kinase.

26 Claims, No Drawings

BENZYLIDENE-1,3-DIHYDRO-INDOL-2-ONE DERIVATIVES A RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS, PARTICULARLY OF RAF KINASES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides novel compounds, novel compositions, methods of their use and methods of their manufacture, such compounds generally pharmacologically useful as agents in those disease states alleviated by the alteration of mitogen activated signalling pathways in general, and in particular the inhibition or antagonism of protein kinases, which pathologically involve aberrant cellular proliferation, such disease states including tumor growth. The aforementioned pharmacologic activities are useful in the treatment of mammals. In particular, the invention relates to benzylidene oxindole derivatives which exhibit cRaf-1 kinase inhibition for the treatment of disorders related to cell proliferation.

More specifically, the compounds of the present invention can be used in the treatment of certain forms of cancer, can be used to provide additive or synergistic effects with certain existing cancer chemotherapies, and/or used to restore effectiveness of certain existing cancer chemotherapies and radiation. At the present time, there is a need in the areas of diseases characterized by cell proliferation for such therapeutic agents.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cancer results from the deregulation of the normal processes that control cell division, differentiation and apoptotic cell death. Protein kinases play a critical role in this regulatory process. A partial non-limiting list of such kinases includes abl, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie_1, tie_2, TRK, Yes and Zap70. In mammalian biology, such protein kinases comprise mitogen activated protein kinase (MAPK) signalling pathways. MAPK signalling pathways are inappropriately activated by a variety of common disease-associated mechanisms such as mutation of ras genes and deregulation of growth factor receptors (Magnuson et al, Seminars in Cancer Biology; 1994 (5), 247–252). Therefore the inhibition of protein kinases is an object of the present invention.

Additionally, protein kinases have been implicated as targets in central nervous system disorders (such as Alzheimer's), inflammatory disorders (such as psoriasis), bone diseases (such as osteoporosis), atheroscleroses, restenosis, thrombosis, metabolic disorders (such as diabetes) and infectious diseases (such as viral and fungal infections).

One of the most commonly studied pathways involving kinase regulation is cellular signalling from receptors at the cell surface to the nucleus (Crews and Erikson, 1993). One example of this pathway includes a cascade of kinases in which members of the Growth Factor receptor Tyrosine Kinases (such as EGF-R, PDGF-R, VEGF-R, IGF1-R, the Insulin receptor), deliver signals through phosphorylation to other kinases such as Src Tyrosine kinase, and the Raf, Mek and Erk serine/threonine kinase families (Crews and Erikson, 1993; Ihle et al., 1994). Each of these kinases is represented by several family members (Pelech and Sanghera, 1992) which play related, but functionally distinct

roles. The loss of regulation of the growth factor signalling pathway is a frequent occurrence in cancer as well as other disease states.

The signals mediated by kinases have also been shown to control growth, death and differentiation in the cell by regulating the processes of the cell cycle (Massague and Roberts, 1995). Progression through the eukaryotic cell cycle is controlled by a family of kinases called cyclin dependent kinases (CDKs) (Myerson et al., 1992). The regulation of CDK activation is complex, but requires the association of the CDK with a member of the cyclin family of regulatory subunits (Draetta, 1993; Murray and Kirschner, 1989; Solomon et al., 1992). A further level of regulation occurs through both activating and inactivating phosphorylations of the CDK subunit (Draetta, 1993; Ducommun et al., 1991; Gautier et al., 1989; Gould and Nurse, 1989; Krek and Nigg, 1991; Murray and Kirschner, 1989; Solomon et al., 1992; Solomon et al., 1990). The coordinate activation and inactivation of different cyclin/CDK complexes is necessary for normal progression through the cell cycle (Pines, 1993; Sherr, 1993). Both the critical G1-S and G2-M transitions are controlled by the activation of different cyclin/CDK activities. In G1, both cyclin D/CDK4 and cyclin E/CDK2 are thought to mediate the onset of S-phase (Matsushime et al., 1994; Ohtsubo and Roberts, 1993; Quelle et al., 1993; Resnitzky et al., 1994). Progression through S-phase requires the activity of cyclin A/CDK2 (Girard et al., 1991; Pagano et al., 1992; Rosenblatt et al., 1992; Walker and Maller, 1991; Zindy et al., 1992) whereas the activation of cyclin A/cdc2 (CDK1) and cyclin B/cdc2 are required for the onset of metaphase (Draetta, 1993; Girard et al., 1991; Murray and Kirschner, 1989; Pagano et al., 1992; Rosenblatt et al., 1992; Solomon et al., 1992; Walker and Maller, 1991; Zindy et al., 1992). It is not surprising, therefore, that the loss of control of CDK regulation is a frequent event in hyperproliferative diseases and cancer. (Hunter and Pines, 1994; Lees, 1995; Pines, 1992)

The kinase cRaf1 regulates cellular proliferation in two ways. The enzyme positively regulates cell division through the Raf/MEK/ERK protein kinase cascade. This activation is the result of cRaf1 catalyzed phosphorylation of the protein kinase, MEK1. MEK1 phosphorylates and activates the protein kinase ERK. ERK phosphorylates and regulates transcription factors required for cell division (Avruch et al, TIBS; 1994 (19) 279–283). cRaf1 negatively regulates cell death by modulation of the activity of Bcl-2, a critical regulator of apoptosis. This regulation involves direct phosphorylation of Bcl-2 family members (Gajewski and Thompson, Cell: 1996 (87) 619–628). Both of these aspects of cRaf1 mediated regulation of cellular proliferation require the kinase activity of cRaf1.

cRaf1 is deregulated by events that are common in human cancer. For example ras genes are mutated with the following frequencies in the following representative primary human tumors: lung (adenocarcinoma), 30%; colon (adenocarcinoma), 50%; pancreatic carcinoma, 90%; seminoma, 40%; thyroid, 50% (McCormick, *Ras oncogenes* in Oncogenes and the molecular origins of cancer: 1989, 125–146). cRaf1 is also activated by deregulation of tyrosine kinases including, cSrc, ErbB2, EGFR, and bcr/abl. These events are associated with breast, colon and lung carcinomas and chronic myelogenous leukemia (Fearon, *Genetic lesions in human cancer,* in Molecular oncology; 1996, 143–178). In addition, Raf anti-sense literature teaches that the reduction of Raf protein levels correlates with a reduction in tumor growth rate in in vivo tumor

numbered through the use of an ear punch or tail tattoo. All animal handling is done in a laminar flow hood.

Cell Growth

SW620, available from the American Type Culture Collection, are grown in media consisting of RPMI 1640 with fetal bovine serum (10%), sodium pyruvate (1.0 mM) and glutamine (2.0 mM). Cells are incubated at 37° C. in 5% CO_2. Cells are harvested with trypsin (0.05%), centrifuged, and resuspended in PBS:matrigel (1:1) at 1×10^7 cell/ml.

Tumor Implantation

One of the tumor cell lines used is the colon line SW620. Tumors are initiated by subcutaneous injection of a cell suspension into the right flank of each mouse. The inoculum consists of 2×10^6 cells/mouse/ 0.2 ml in PBS:matrigel (1:1).

Tumor Measurement

Solid tumors are measured by caliper measurement through the skin. Caliper measurements are typically made twice weekly. Tumor weight is calculated using the equation (length×width^2/2)=mg tumor weight.

Body Weight Measurement

Mice are weighed twice weekly at the time of tumor measurement.

Compound Preparation

Compounds are prepared in a vehicle consisting of DMSO, Cremophore and PBS.

Experimental Therapy

Drug therapy begins when the average tumor size is approximately 40–50 mg, which usually is day 7 after implant. The dose schedule consists of one dose/day for 5 consecutive days. Drugs are administered at 3 or 4 dose-levels based upon the previously-determined maximally tolerated dose. A vehicle control group is also included. Drugs may be administered by either i.v., i.p., s.c., or oral (p.o.) transdermal routes or other alternative routes. Drugs may be administered via tail vein infusion. The injection volume administered for each mouse is usually 0.01–0.02 mL/g of body weight. In the case of i.v. injections and tail vein infusion animals are restrained in a Broome restrainer during handling. Animal are fasted overnight prior to p.o. dosing. The duration of each experiment is typically 28 days from tumor implant.

Representative results are listed in Table 5.

TABLE 5

in vivo data

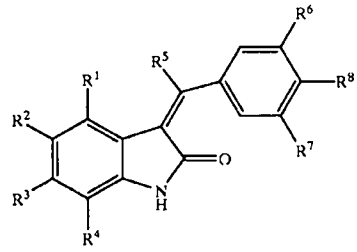
Example	Xenograft	Tumor Response % Inhibition @ mg/kg
2	HT-29	50% @ 5 mg/kg
85	SW620	40% @ 50 mg/kg
84	HT-29	50% @ 25 mg/kg

While the invention has been described and illustrated with reference to certain preferred embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the preferred dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for cancer conditions, or for other indications for the compounds of the invention indicated above. Likewise, the specific pharmacologic responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be limited only by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I)

(I)



wherein

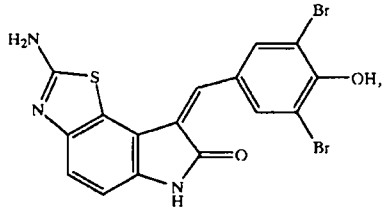
R^1 is H or is optionally joined with R^2 to form a fused ring selected from the group consisting of five to ten membered aryl, heteroaryl or heterocyclyl rings, said heteroaryl or said heterocyclyl rings having one to three heteroatoms where zero to three of said heteroatoms are N and zero to 1 of said heteroatoms are O or S and where said fused ring is optionally substituted by one to three of R^9, where R^2 and R^9 are as defined below;

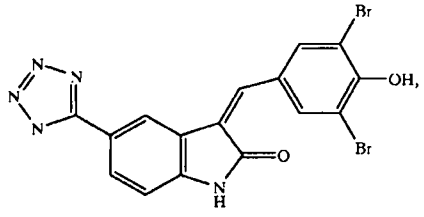
R^2 and R^3 are independently H, HET, aryl, C_{1-12} aliphatic, CN, NO_2, halogen, R^{10}, $—OR^{10}$, $—SR^{10}$, $—S(O)R^{10}$, $—SO_2R^{10}$, $—NR^{10}R^{11}$, $—NR^{11}R^{12}$, $—NR^{12}COR^{11}$, $—NR^{12}CO_2R^{11}$, $—NR^{12}CONR^{11}R^{12}$, $—NR^{12}SO_2R^{11}$, $—NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$, $—COR^{11}$, $—CO_2R^{11}$, $—CONR^{12}R^{11}$, $—SO_2NR^{12}R^{11}$, $—OCONR^{12}R^{11}$, $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ where said C_{1-12} aliphatic optionally bears one or two insertions of one to two groups selected from C(O), O, S, S(O), SO_2 or NR^{12}; with said HET, aryl or C_{1-12} aliphatic being optionally substituted by one to three of R^{10}; and where R^2 is optionally joined with R^3 to form a fused ring selected from the group consisting of five to ten membered aryl, heteroaryl or heterocyclyl rings, said heteroaryl or said heterocyclyl rings having zero to three heteroatoms where zero to three of said heteroatoms are N and zero to one of said heteroatoms are O or S and where said fused ring is optionally substituted by one to three of R^9; where HET, R^9, R^{10}, R^{11} and R^{12} are as defined below;

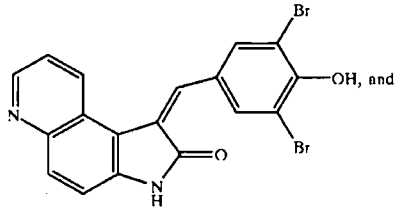
or R^2 and R^3 are independently $—R^{12}NH_2$, $—R^{12}$-halogen, $—COR^{11}NR^{12}R^{11}$, $—C(NH)R^{11}$, where R^{11} is as defined below, and R^{12} is H, C_{1-6} aliphatic, NO_2, C_{1-6} alkoxy, halogen, aryl or HET, said C_{1-6} aliphatic optionally substituted by one to three of halogen or OH, where HET is as defined below;

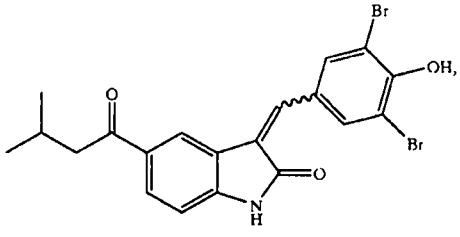
R^4 is H, halogen, NO_2 or CN;

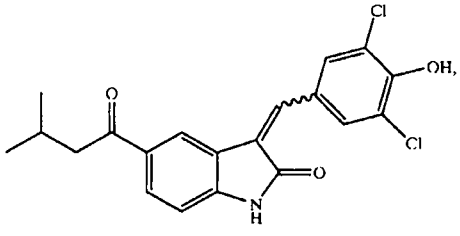
-continued

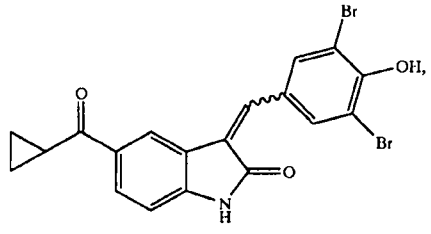


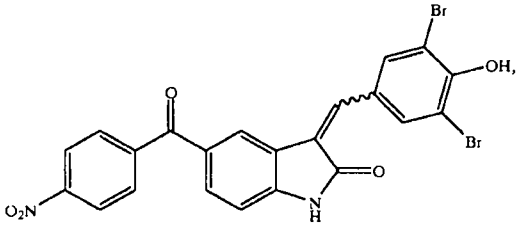




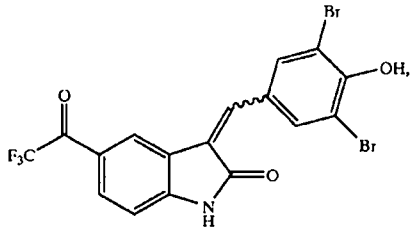


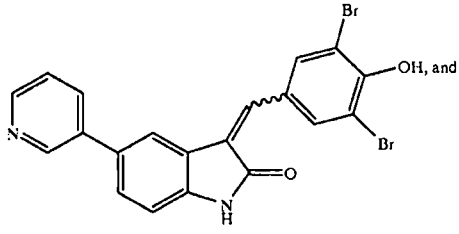


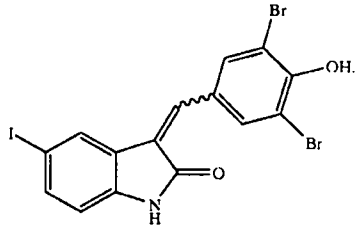




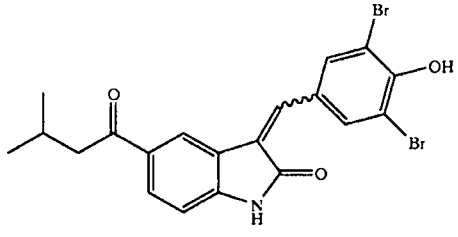
-continued

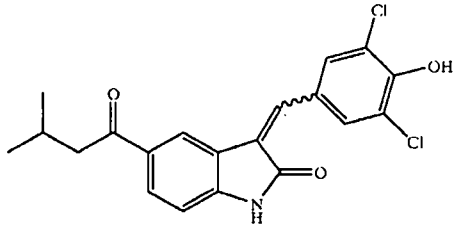


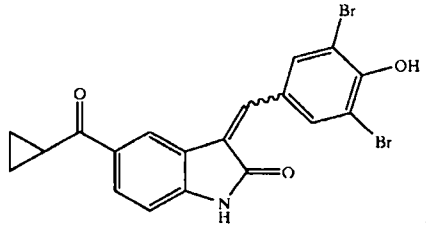




8. A compound as claimed in claim 1, selected from the group consisting of:







D6
393

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22598 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/04, 405/04, 409/04, A61K 31/4704

(21) International Application Number: PCT/US01/42131

(22) International Filing Date:
11 September 2001 (11.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,159 11 September 2000 (11.09.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **CHIRON CORPORATION** [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RENHOWE, Paul** [US/US]; 262 Stetson Drive, Danville, CA 94506 (US). **PECCHI, Sabina** [IT/US]; 5834 Merriewood Drive, Oakland, CA 94611 (US). **MACHAJEWSKI, Tim** [US/US]; 2514 Norwalk Court, Martinez, CA 94553 (US). **SHAFER, Cynthia** [US/US]; 4868 El Grande Place, El Sobrante, CA 94803 (US). **TAYLOR, Clarke** [US/US]; 612 Adams Street, Albany, CA 94706 (US). **McCREA, Bill** [US/US]; 1040 Amito Drive, Berkeley, CA 94705 (US). **McBRIDE, Chris** [US/US]; 4504 Lawton Avenue, Oakland, CA 94609 (US). **JAZAN, Elisa** [US/US]; 520 McLaughlin Avenue, Richmond, CA 94805 (US). **WERNETTE-HAMMOND, Mary-Ellen** [US/US]; 17893 Center Street, Castro Valley, CA 94546 (US). **HARRIS, Alex** [US/US]; 14 MacPherson Place, Danville, CA 94526 (US).

(74) Agent: **FRIEDRICHSEN, Bernard**; Foley & Lardner, 150 East Gilman Street, P.O. Box 1497, Madison, WI 53701-1497 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/22598 A1

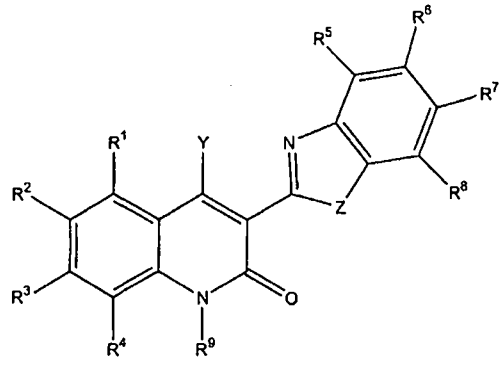
(54) Title: QUINOLINONE DERIVATIVES

(57) Abstract: Organic compounds having the formulas I and II are provided where the variables have the values described herein. Pharmaceutical formulations include the organic compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof and a pharmaceutically acceptable carrier and may be prepared by mixing the organic compounds or pharmaceutically acceptable salts of the organic compounds with a carrier and water. A method of treating a patient includes administering a pharmaceutical formulation according to the invention to a patient in need thereof.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the structure I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer



I

wherein,

Y is selected from the group consisting of $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Assay Procedures

In vitro kinase assays for receptor tyrosine kinases

The kinase activity of various protein tyrosine kinases can be measured by providing ATP and a suitable peptide or protein tyrosine-containing substrate, and assaying the transfer of phosphate moiety to the tyrosine residue. Recombinant proteins corresponding to the cytoplasmic domains of the flt-1 (VEGFR1), KDR (VEGFR2), and bFGF receptors were expressed in Sf9 insect cells using a Baculovirus expression system (InVitrogen) and purified via Glu antibody interaction (for Glu-epitope tagged constructs) or by Metal Ion Chromatography (for His_6 tagged constructs). For each assay, test compounds were serially diluted in DMSO then mixed with an appropriate kinase reaction buffer plus ATP. Kinase protein and an appropriate biotinylated peptide substrate were added to give a final volume of 100 μL, reactions were incubated for 1-2 hours at room temperature and stopped by the addition of 50 μL of 45 mM EDTA, 50 mM Hepes pH 7.5. Stopped reaction mix (75 μL) was transferred to a streptavidin coated microtiter plate (Boehringer Mannheim) and incubated for 1 hour. Phosphorylated peptide product was measured with the DELFIA time-resolved fluorescence system (Wallac), using a Eu-labeled anti-phosphotyrosine antibody PT66 with the modification that the DELFIA assay buffer was supplemented with 1 mM $MgCl_2$ for the antibody dilution. Time resolved fluorescence was read on a Wallac 1232 DELFIA fluorometer. The concentration of each compound for 50% inhibition (IC_{50}) was calculated by non-linear regression using XL Fit data analysis software.

Flt-1, KDR, and bFGFR kinases were assayed in 50 mM Hepes pH 7.0, 2 mM $MgCl_2$, 10 mM $MnCl_2$, 1 mM NaF, 1 mM DTT, 1 mg/ml BSA, 2 μM ATP, and 0.42 μM biotin-GGGGQDGKDYIVLPI-NH_2. Flt-1, KDR, and bFGFR kinases were added at 0.1 μg/mL, 0.05 μg/mL, or 0.1 μg/mL respectively.

396

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 03/12/2009

Abogado
Dilia María Rodríguez D´Aleman
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	**04 110920C**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	14405
	Folios	009

Patente de Invención	[X]	Patente de Modelo de Utilidad	[ ]		
Vía Nacional	[ ]				
Vía PCT (fase nacional)	[X]	Cap. I	[ ]	Cap. II	[X]

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1.	Descripción:	Folios: 58 a 293	
1.2.	Reivindicaciones:	Folios: 294 a 300 Folios: 355 y 356 Memorial de 13/10/2009	
1.3.	Datos PCT:	Solicitud Internacional:	PCT/US03/10463
		Capítulo II	
		Fecha Sol. Internacional:	04/04/2003
		Publicación. Internacional:	WO03/087095
		Fecha Pub. Internacional:	23/10/2003
		Fecha Inicio Fase Nacional:	05/11/2004
		Fecha Sol. Nacional:	04/11/2004
1.4.	Prioridad:	US10/116,117 de 05/04/2002	

2. Objeto de la invención

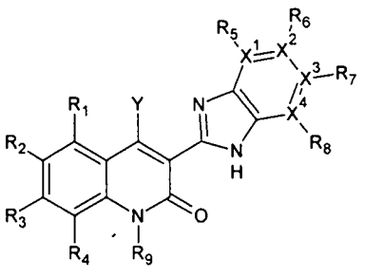
Nuevo Título de la solicitud

Composición farmacéutica de Irinotecan y un derivado del núcleo 3-(imidazo[4,5-b]piridinil, piridazinil, triazinil o tetrazinil)-quinolin-2-ona

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende:

- Primer componente: CPT-11 y
- Segundo componente: Un compuesto de fórmula (I), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o del tautómero.



X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.

Sustento Descriptivo

Este invento se relaciona de manera general con el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la angiogénesis incluyendo el cáncer, enfermedades mediadas por el factor de crecimiento vascular endotelial con receptor de quinasa tirosina. Se encuentra variedad de compuestos y composiciones químicas que demuestran actividad en contra de uno o más VEGF-RTKs, dentro de ellos los derivados de quinolina, derivados de aminonicotinamidas, peptidomiméticos, derivados de quinazolina y anticuerpos.

Sin embargo y a pesar de la investigación de una variedad de sustancias químicas para proveer terapias con antagonistas de VEGF-RTK existe una continua necesidad de diseñar compuestos que inhiben la proliferación de capilares, el crecimiento de tumores y el factor de crecimiento vascular endotelial de receptor de quinasa tirosina.

La invención provee un método para suministrar compuestos y formulaciones farmacéuticas que incluye la administración al paciente de un compuesto de fórmula (I) junto con los activos 5-FU (5-fluorouracilo) o CPT-11 (irinotecan).

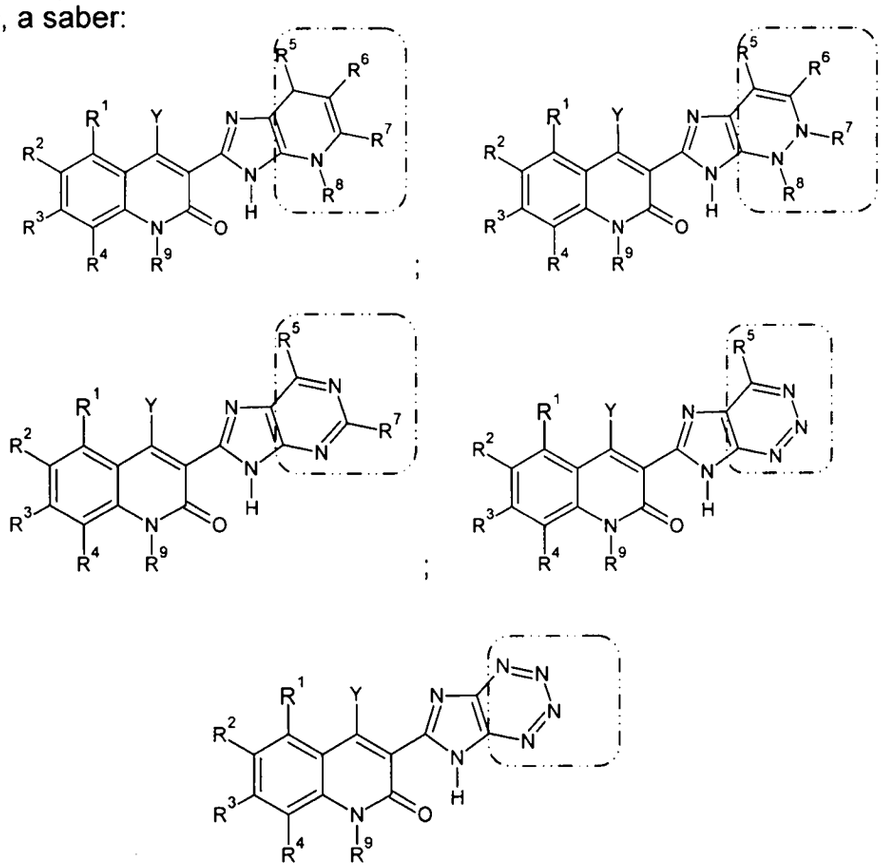
- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K $^{31}/_{47}$** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

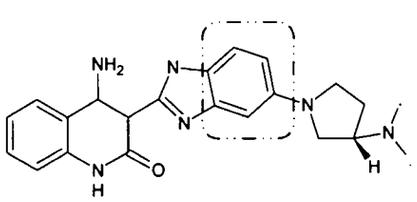
3.1. Reivindicaciones (*artículo 30 D. 486*)

En atención al contenido de la reivindicación 1, en particular, en lo concerniente a las connotaciones de la fórmula Markush es preciso señalar:

La estructura de fórmula (I) corresponde a un derivado de quinolin-2-ona sustituido en posición 3 por un anillo que presenta un anillo de imidazol fusionado con una estructura variable que puede ser: piridina, pirimidina, piridazina, triazina o tetrazol, es decir, a partir de la estructura de fórmula (I) se pueden configurar 5 variantes del núcleo, a saber:



Así, el señor solicitante reivindica cinco variantes de la estructura Markush (I) en combinación con el agente activo Irinotecan (CPT-11), alrededor de las cuales no existe sustento técnico que acredite un efecto superior o inesperado, ya que mediante memorial de fecha 13/10/2009 se aportaron los resultados de las pruebas efectuadas con el compuesto activo: CHIR200027 cuya denominación IUPAC corresponde a: 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona (ver estructura), cuando se administró en combinación con el compuesto Irinotecan.



CHIR200131

De acuerdo con los resultados, existe un efecto sinérgico entre el inhibidor de tirosin-quinasa CHIR200027 y el inhibidor de topoisomerasa CPT-11, por lo que se configura un salto cualitativo en la regla técnica derivado de la administración combinada de los agentes.

Sin embargo, en ningún aparte de la divulgación allegada ni en los resultados de las pruebas aportadas con el memorial de 13/10/2009 se revelan combinaciones de algún compuesto derivado de las variantes antes señaladas para la estructura Markush (I) con Irinotecan, por lo que para esta Superintendencia es claro que no existe sustento técnico que acredite un efecto inesperado derivado de la

399

combinación de sustancias. Y dado que el artículo 30 de la Decisión 486 señala que la materia reivindicada debe encontrarse debidamente sustentada en el aparte descriptivo de la solicitud esta Superintendencia considera que existe incumplimiento a las disposiciones normativas señaladas en la Decisión comunitaria.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0128993	"Tyrosine kinase inhibitors"	26/04/2001
D2	Artículo 1	""CPT-11 (Irinotecan) addition to bimonthly, High-dose Leucovorin and Bolus and Continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic Colorectal Cancer"	1999
D3	Artículo 2	"From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents"	2000
D4	WO9948868	"Heterocyclic families of compounds for the modulatin of tyrosine protein kinase"	30/09/1999
D5	US6268391	"Benzylidine -1,3-dihydro-indol-2-one derivatives a receptor tyrosine kinase inhibitors, particulary of raf kinase"	31/07/2001
D6	WO0222598	"Quinolinone derivatives"	21/03/2002

Anterioridades **D1** a **D6** en los folios 357 a 396

5. Análisis de patentabilidad (*artículo 14 D. 486*)

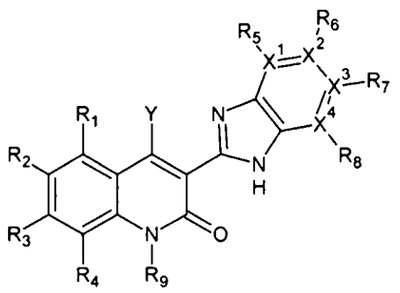
5.1 Nivel inventivo *(artículo18 D. 486)*

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición, definidas en el pliego reivindicatorio y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo.

- **Se reivindica:**

Una composición farmacéutica que comprende:

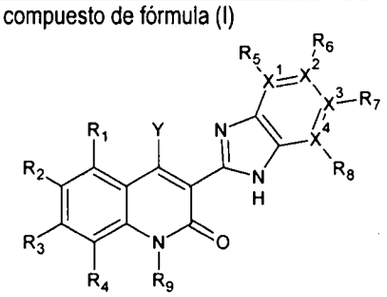
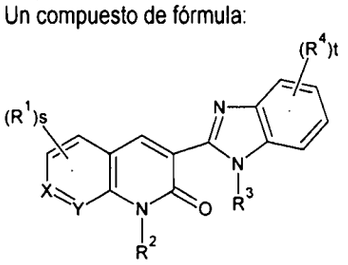
- Primer componente: CPT-11 y
- Segundo componente: Un compuesto de fórmula (I), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o del tautómero.



X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

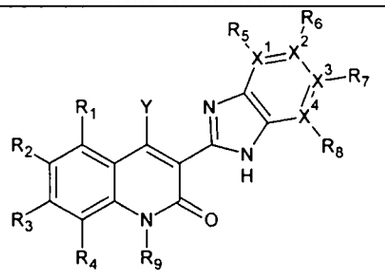
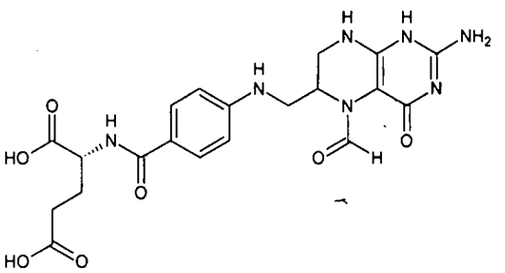
Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO0128993)
Composición farmacéutica que comprende	Combinación farmacológica que comprende:
Irinotecan (CPT-11)	Un agente antiproliferativo
Un compuesto de fórmula (I)  X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.	Un compuesto de fórmula: 

Análisis de Diferencias Técnicas con respecto a D1:

La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación **D1** estriba en que en la publicación del estado del arte no se indican las características técnicas del agente antiproliferativo, mientras que en el caso de la reivindicación 1 se determina que se trata de Irinotecan. Y por otra parte, el agente que se combina efectivamente con Irinotecan (CPT-11) es un derivado de 3-bencimidazolil-quinolin-2-ona, mientras que en el caso de la materia reivindicada corresponde a un derivado de: 3-(imidazo[4,5-b] piridinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil o tetrazinil)-quinolin-2-ona

Anterioridad D2:

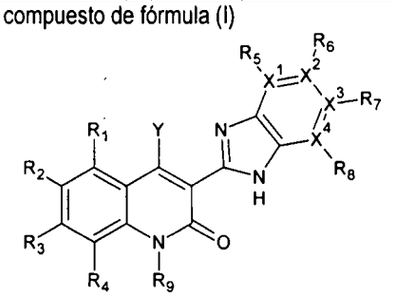
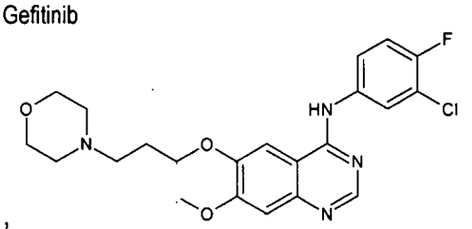
Materia Reivindicada	Antecedente D2 (Articulo 1)
Composición farmacéutica que comprende	Combinación farmacológica que comprende:
Irinotecan (CPT-11)	Irinotecan (CPT-11)
Un compuesto de fórmula (I)	Leucovorina

Materia Reivindicada	Antecedente D2 (Artículo 1)
 X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.	

Análisis de Diferencias Técnicas con respecto a D2:

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que el segundo componente de la mezcla corresponde a un derivado de quinazolin-4-ona mientras que en el caso de la materia reivindicada corresponde a un derivado de quinolin-2-ona.

Anterioridad D3:

Materia Reivindicada	Antecedente D3 (Artículo 2)
Composición farmacéutica que comprende	Combinación farmacológica que comprende:
Irinotecan (CPT-11)	Inhibidor de topoisomerasa
Un compuesto de fórmula (I)  X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.	ZD1839 (Iressa) Gefitinib 

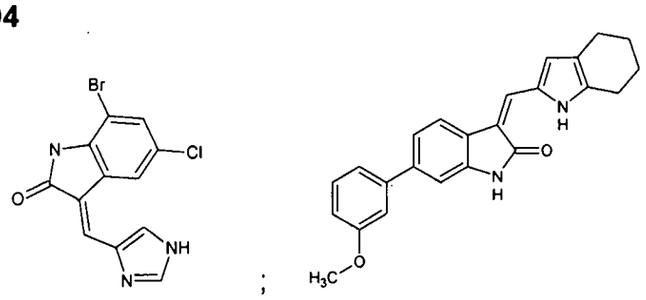
Análisis de Diferencias Técnicas con respecto a D3:

La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación **D3** estriba en que la publicación del estado del arte no incluye un derivado de quinolin-2-ona sustituido por bencimidazol, sino que el segundo componente activo de la mezcla corresponde a un derivado de quinazolina sustituido por fenilo y el primer componente corresponde a un inhibidor de topoisomerasa en general sin que se indique claramente que se trata de Irinotecan (CPT-11).

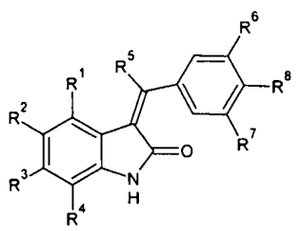
Anterioridades D4, D5 y D6:

Los documentos del estado del arte **D4** a **D6** revelan inhibidores de tirosin quinasa que presentan la siguiente variabilidad en su estructura anular:

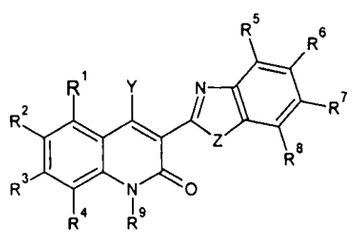
D4



D5



D6



Las diferencias técnicas con el contenido de las publicaciones **D4** a **D6** estriban en que el anillo principal en el caso de **D4** y **D5** corresponde a indolil-2-ona y por otra parte, el anillo heterocíclico enlazado en la posición 3 puede contar con un grupo metilen intermedio. El grupo que sustituye dicha posición 3 puede ser imidazol, fenilo o un anillo fusionado de bencimidazol, sin que por ello se modifique la actividad como inhibidores de tirosin-quinasa, en particular, sobre los dominios VEGFR, raf quinasa y VEGF.

Y por otra parte, en ninguna de las tres publicaciones se menciona la posibilidad de que se combinen con un agente inhibidor de topoisomerasa como Irinotecan (CPT-11).

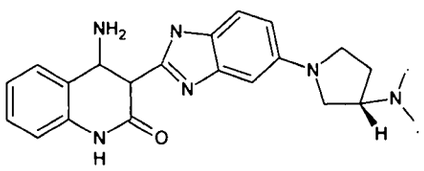
<u>Del problema técnico objetivo y el efecto inesperado</u>:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud la invención hace referencia a un tratamiento alternativo de la angiogénesis destinado al manejo de enfermedades proliferativas como el cáncer y basado en la actividad de los compuestos derivados del quinolin-2-ona para inhibir la actividad del factor de crecimiento vascular endotelial con receptor de tirosin-quinasa.

Es bien sabido que la angiogénesis juega un papel fundamental en la proliferación celular ya que una vez las células cancerígenas alcanzan cierto tamaño, aproximadamente 1 a 2 milímetros, debe aumentar el suministro de sangre para ocasionar el crecimiento del tumor, ya que la difusión no es suficiente para abastecer las células con oxígeno y nutrientes. Con la aplicación terapéutica de las sustancias inhibidoras VEGFR se logra la inhibición de la angiogénesis y se anticipa un alto en el crecimiento de las células cancerígenas.

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existen diversos métodos para la obtención por vía sintética de los compuestos derivados del núcleo de quinolin-2-ona, pero no existe evidencia técnica que demuestre la superioridad biológica de las combinaciones farmacológicas que se reivindican: Irinotecan (CPT-11) y un derivado de la estructura Markush (I).

Ahora bien, con el memorial de fecha 07/05/2008 presentado para la solicitud madre u originaria y del 13/10/2009 para la modificación y división de la solicitud, el señor solicitante aporta un estudio técnico en el que se evalúan los efectos farmacológicos de la administración combinada del agente:



CHIR200131
4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona

Con las sustancias 5-FU o Irinotecan (CPT-11).

El estudio se llevó a cabo con células tumorales humanas de colon inoculadas en reactivo biológico (ratones nu/nu) con las que se logró demostrar la reducción significativa en componentes estromales y vascularización del tumor, datos que sugieren que el compuesto CHIR200131 combinado con agentes citostáticos y antiangiogénicos presentan un mayor potencial y efectividad frente a células metastásicas de cáncer humano.

Sin embargo, el estudio se orienta a determinar la actividad de una sola combinación farmacológica y no menciona los compuestos derivados del núcleo de quinolin-2-ona sustituido por: 3-(imidazo[4,5-b] piridinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil o tetrazinil), por lo que en virtud del efecto farmacológico estudiado para el caso de una sola mezcla no es posible extrapolar resultados de interacción farmacológica positiva, sinergia o potencia en cuanto a las demás combinaciones, dada la alta variabilidad en las sustituciones que presenta la estructura Markush de fórmula (I) de acuerdo con los folios 355 y 356.

Así las cosas, esta Superintendencia se permite señalar que no existe evidencia técnica que demuestre la superioridad biológica de las mezclas resultantes de la combinación de los derivados de fórmula (I) e Irinotecan (CPT-11) y dado que en el estado del arte existe una serie muy amplia de inhibidores de tirosin-quinasa, tal y como se ha demostrado mediante el contenido de las publicaciones técnicas **D4**, **D5** y **D6** frente a los cuales no se tiene certeza de la interacción farmacológica sinérgica con otros agentes antineoplásicos, es claro que para poder afirmar un eventual sinergismo entre Irinotecan (CPT-11) y un derivado cualquiera de quinolin-2-ona es necesario divulgar los estudios que permitan reconocer claramente el efecto técnico; situación que no se presenta con la solicitud en estudio.

En el caso de la publicación **D2** se presentan resultados de actividad sinérgica entre Leucovorina e Irinotecan y en el caso del documento **D3** se presentan resultados de actividad sinérgica entre el inhibidor de tirosin-quinasa ZD-1839 (Iressa) y cualquier inhibidor de topoisomerasa, dentro de los que se encuentra Irinotecan (CPT-11), pero para acreditar tal hecho señalan todo un estudio técnico en el que se evalúa la evolución de las masas tumorales tratadas con las combinaciones farmacológicas. Dicho estudio generaría una expectativa razonable para un conocedor de la materia

que se combine un inhibidor de tirosin-quinasa con un r de topoisomerasa como CPT-11 se obtiene un efecto ra llegar a tal conclusión se requirió realizar ensayos y orque de lo contrario constituyen meras expectativas n farmacológica sin que exista un verdadero asidero gumentar tal situación.

estas esta Superintendencia considera que el conjunto general dicado en la forma de composición carece de sustento y de altura tud de las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos del te: [**D1** y **D2**] o [**D1** y **D3**], situación que configura el incumplimiento de siciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0128993	1	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1	Nivel Inventivo
D4	WO9948868	1	Nivel Inventivo
D5	US6268391	1	Nivel Inventivo
D6	WO0222598	1	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 DIC. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 4134	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. **202044**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 04/12/2009

Abogado
Dilia María Rodríguez D´Aleman
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	**04 110920B**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	14404
	Folios	008

Patente de Invención	[X]	Patente de Modelo de Utilidad	[ ]		
Vía Nacional	[ ]				
Vía PCT (fase nacional)	[X]	Cap. I	[ ]	Cap. II	[X]

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1.	Descripción:	Folios: 58 a 294	
1.2.	Reivindicaciones:	Folios: 295 a 301 Folios: 356 y 357 Memorial de 13/10/2009	
1.3.	Datos PCT:	Solicitud Internacional:	PCT/US03/10463
		Capítulo II	
		Fecha Sol. Internacional:	04/04/2003
		Publicación. Internacional:	WO03/087095
		Fecha Pub. Internacional:	23/10/2003
		Fecha Inicio Fase Nacional:	05/11/2004
		Fecha Sol. Nacional:	04/11/2004
1.4.	Prioridad:	US10/116,117 de 05/04/2002	

2. Objeto de la invención

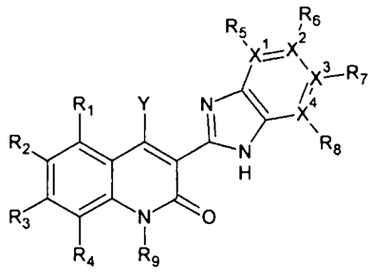
Nuevo Título de la solicitud

Composición farmacéutica de 5-FU y un derivado del núcleo 3-(imidazo[4,5-b] piridinil, piridazinil, triazinil o tetrazinil)-quinolin-2-ona

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende:

- Primer componente: 5-FU y
- Segundo componente: Un compuesto de fórmula (I), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o del tautómero.



X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.

Sustento Descriptivo

Este invento se relaciona de manera general con el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la angiogénesis incluyendo el cáncer, enfermedades mediadas por el factor de crecimiento vascular endotelial con receptor de quinasa tirosina. Se encuentra variedad de compuestos y composiciones químicas que demuestran actividad en contra de uno o más VEGF-RTKs, dentro de ellos los derivados de quinolina, derivados de aminonicotinamidas, peptidomiméticos, derivados de quinazolina y anticuerpos.

Sin embargo y a pesar de la investigación de una variedad de sustancias químicas para proveer terapias con antagonistas de VEGF-RTK existe una continua necesidad de diseñar compuestos que inhiben la proliferación de capilares, el crecimiento de tumores y el factor de crecimiento vascular endotelial de receptor de quinasa tirosina.

La invención provee un método para suministrar compuestos y formulaciones farmacéuticas que incluye la administración al paciente de un compuesto de fórmula (I) junto con los activos 5-FU (5-fluorouracilo) o CPT-11 (irinotecan).

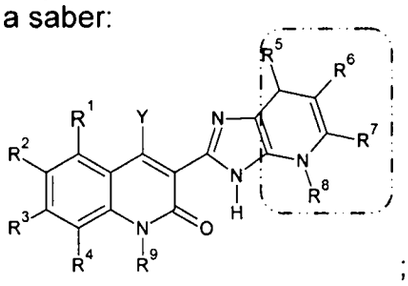
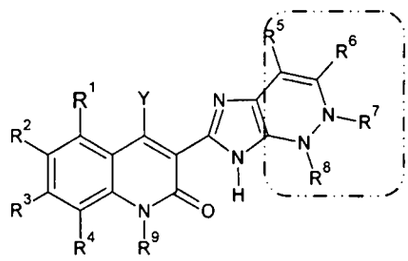
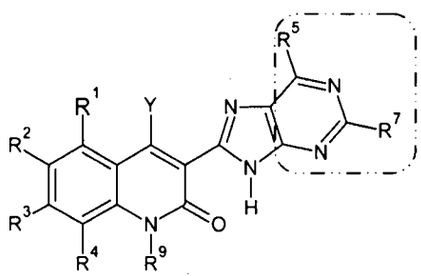
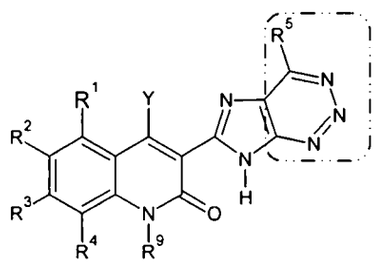
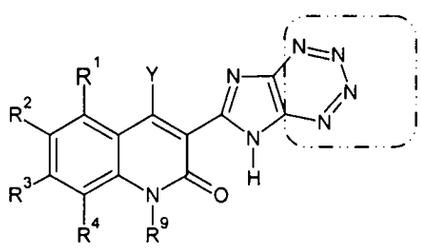
- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K $^{31}/_{47}$** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

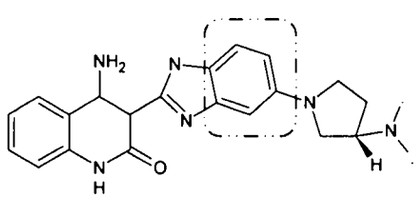
3.1. Reivindicaciones (*artículo 30 D. 486*)

En atención al contenido de la reivindicación 1, en particular, en lo concerniente a las connotaciones de la fórmula Markush es preciso señalar:

La estructura de fórmula (I) corresponde a un derivado de quinolin-2-ona sustituido en posición 3 por un anillo que presenta un anillo de imidazol fusionado con una estructura variable que puede ser: piridina, pirimidina, piridazina, triazina o tetrazol, es decir, a partir de la estructura de fórmula (I) se pueden configurar 5 variantes del núcleo, a saber:


;


;



Así, el señor solicitante reivindica cinco variantes de la estructura Markush (I) en combinación con el agente activo 5-FU, alrededor de las cuales no existe sustento técnico que acredite un efecto superior o inesperado, ya que mediante memorial de fecha 13/10/2009 se aportaron los resultados de las pruebas efectuadas con el compuesto activo: CHIR200027 cuya denominación IUPAC corresponde a: 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona (ver estructura), cuando se administró en combinación con el compuesto 5-FU.



CHIR200131

De acuerdo con los resultados, existe un efecto sinérgico entre el inhibidor de tirosin-quinasa CHIR200027 y el antimetabolito 5-FU, por lo que se configura un salto cualitativo en la regla técnica derivado de la administración combinada de los agentes.

Sin embargo, en ningún aparte de la divulgación allegada ni en los resultados de las pruebas aportadas con el memorial de 13/10/2009 se revelan combinaciones de algún compuesto derivado de las variantes antes señaladas para la estructura Markush (I) con 5-FU, por lo que para esta Superintendencia es claro que no existe sustento técnico que acredite un efecto inesperado derivado de la combinación de

sustancias. Y dado que el artículo 30 de la Decisión 486 señala que la materia reivindicada debe encontrarse debidamente sustentada en el aparte descriptivo de la solicitud esta Superintendencia considera que existe incumplimiento a las disposiciones normativas señaladas en la Decisión comunitaria.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0128993	"Tyrosine kinase inhibitors"	26/04/2001
D2	WO9948868	"Heterocyclic families of compounds for the modulatin of tyrosine protein kinase"	30/09/1999
D3	US6268391	"Benzylidine -1,3-dihydro-indol-2-one derivatives a receptor tyrosine kinase inhibitors, particulary of raf kinase"	31/07/2001
D4	WO0222598	"Quinolinone derivatives"	21/03/2002
D5	Artículo 1	"Sequence-dependent effects of ZD1839 (Iressa) in combination with citotoxic treatment in human head and neck cancer"	04/03/2002

Anterioridades **D1** a **D5** en los folios 358 a 406

5. Análisis de patentabilidad (*artículo 14 D. 486*)

5.1 Nivel inventivo *(artículo18 D. 486)*

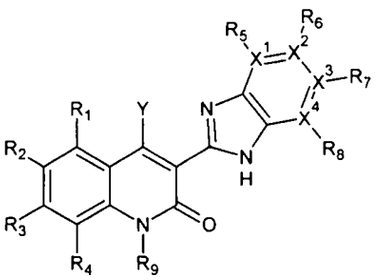
El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición, definidas en el pliego reivindicatorio y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo.

- **Se reivindica:**

Una composición farmacéutica que comprende:

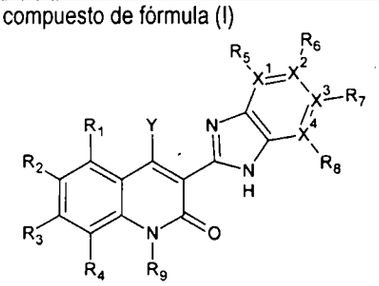
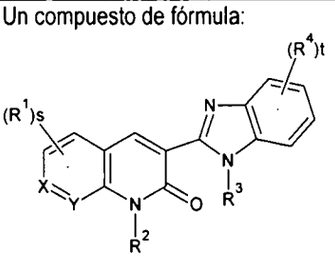
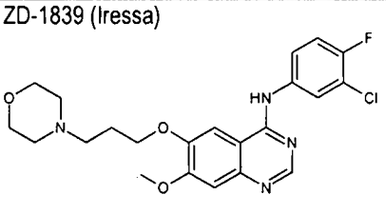
Primer componente: 5-FU y

Segundo componente: Un compuesto de fórmula (I), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto o del tautómero.



- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridades D1 y D5:

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO0128993)	Antecedente D5 (Artículo 1)
Composición farmacéutica que comprende	Combinación farmacológica que comprende:	Combinación farmacológica entre:
5-FU (5-fluorouracilo)	Un agente antiproliferativo	5-FU
Un compuesto de fórmula (I)  X^1, X^2, X^3 y X^4 son seleccionados del grupo que consiste en C y N y al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N.	Un compuesto de fórmula: 	ZD-1839 (Iressa) 

Análisis de Diferencias Técnicas con respecto a D1 y D5:

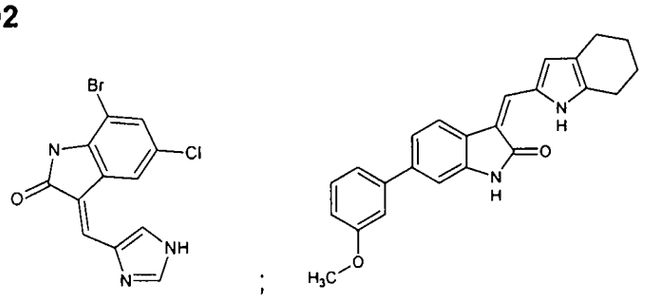
La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación **D1** estriba en que en la publicación del estado del arte no se indican las características técnicas del agente antiproliferativo, mientras que en el caso de la reivindicación 1 se determina que se trata de 5-FU. Y por otra parte, el agente que se combina efectivamente con 5-FU es un derivado de 3-bencimidazolil-quinolin-2-ona, mientras que en el caso de la materia reivindicada corresponde a un derivado de: 3-(imidazo[4,5-b] piridinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil o tetrazinil)-quinolin-2-ona

Con respecto a **D5** la diferencia estriba en que el inhibidor de tirosin-quinasa ZD-1839 no incluye una estructura de quinolin-2-ona sino de quinazolina sustituida por fenil halogenado, sin embargo, este inhibidor del factor de crecimiento epidermal EGFR) se combina efectivamente con el antimetabolito 5-FU.

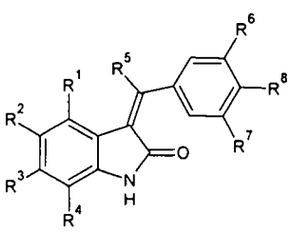
Anterioridades D2, D3 y D4:

Los documentos del estado del arte **D2** a **D4** revelan inhibidores de tirosin quinasa que presentan la siguiente variabilidad en su estructura anular:

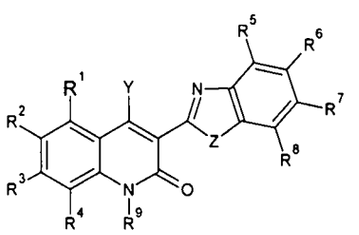
D2



D3



D4



Las diferencias técnicas con el contenido de las publicaciones **D2** a **D4** estriban en que el anillo principal en el caso de D2 y D3 corresponde a indolil-2-ona y por otra parte, el anillo heterocíclico enlazado en la posición 3 puede contar con un grupo metilen intermedio. El grupo que sustituye dicha posición 3 puede ser imidazol, fenilo o un anillo fusionado de bencimidazol, sin que por ello se modifique la actividad como inhibidores de tirosin-quinasa, en particular de los dominios VEGFR, raf quinasa y VEGF.

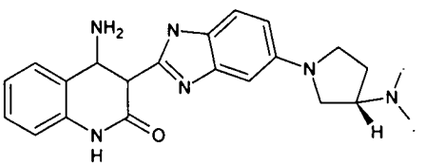
<u>Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado</u>:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud la invención hace referencia a un tratamiento alternativo de la angiogénesis, especialmente, en los casos de enfermedades proliferativas como el cáncer, basado en la actividad de los compuestos derivados del quinolinona para inhibir la actividad del factor de crecimiento vascular endotelial con receptor de tirosin-quinasa.

Es bien sabido que la angiogénesis juega un papel fundamental en la proliferación celular ya que una vez las células cancerígenas alcanzan cierto tamaño, aproximadamente 1 a 2 milímetros, debe aumentar el suministro de sangre para ocasionar el crecimiento del tumor, ya que la difusión no es suficiente para abastecer las células con oxígeno y nutrientes. Con la aplicación terapéutica de las sustancias inhibidoras VEGFR se logra la inhibición de la angiogénesis y se anticipa un alto en el crecimiento de las células cancerígenas.

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existen diversos métodos para la obtención de compuestos derivados del núcleo de quinolin-2-ona, pero no existe evidencia técnica que demuestre la superioridad biológica de las combinaciones farmacológicas que se reivindican: 5-FU y un derivado de la estructura Markush (I).

Ahora bien, con el memorial de fecha 07/05/2008 presentado para la solicitud madre u originaria y del 13/10/2009 para la modificación y división de la solicitud, el señor solicitante aporta un estudio técnico en el que se evalúan los efectos farmacológicos de la administración combinada del agente:



CHIR200131
4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona

Con las sustancias 5-FU o Irinotecan (CPT-11).

El estudio se llevó a cabo con células tumorales humanas de colon inoculadas en reactivo biológico (ratones nu/nu) con las que se logró demostrar la reducción significativa en componentes estromales y vascularización del tumor, datos que sugieren que el compuesto CHIR200131 combinado con agentes citostáticos y antiangiogénicos presentan un mayor potencial y efectividad frente a células metastásicas de cáncer humano.

Sin embargo, el estudio se orienta a determinar la actividad de una sola combinación farmacológica y no menciona los compuestos derivados del núcleo de quinolin-2-ona sustituido por: 3-(imidazo[4,5-b] piridinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil o tetrazinil), por lo que en virtud del este efecto farmacológico no es posible extrapolar resultados de efectividad en cuanto a las demás combinaciones, dada la alta variabilidad en las sustituciones que presenta la estructura Markush de fórmula (I) de acuerdo con los folios 356 y 357.

Así las cosas, esta Superintendencia se permite señalar que no existe evidencia técnica que demuestre la superioridad biológica de las mezclas resultantes de la combinación de los derivados de fórmula (I) y 5-fluorouracilo y dado que en el estado del arte existe una serie muy amplia de inhibidores de tirosin-quinasa, tal y como se ha demostrado mediante el contenido de las publicaciones técnicas **D2**, **D3** y **D4** frente a los cuales no se tiene certeza de la interacción farmacológica sinérgica con otros agentes antineoplásicos, por lo que es claro que para poder afirmar sobre la existencia de un eventual sinergismo entre 5-FU y un derivado cualquiera de quinolin-2-ona es necesario divulgar los estudios que permitan reconocer claramente el efecto técnico, situación que no se presenta con la solicitud en estudio.

En el caso de la publicación **D5** se presentan resultados de actividad sinérgica entre el inhibidor de tirosin-quinasa ZD-1839 (Iressa) y 5-FU, pero para acreditar tal hecho señalan todo un estudio técnico en el que se evalúa la evolución de las masas tumorales tratadas con la combinación farmacológica. Dicho estudio generaría una expectativa razonable para un conocedor de la materia en cuanto a que siempre que se combine un inhibidor de tirosin-quinasa con un agente antitumoral antimetabolito como 5-FU se obtiene un efecto sinérgico, sin embargo, para llegar a tal conclusión se requirió realizar ensayos y además, la divulgación de los resultados, porque de lo contrario constituyen meras expectativas razonables de interacción farmacológica sin que exista un verdadero asidero científico que permita argumentar tal situación.

Por las razones expuestas esta Superintendencia considera que el conjunto general de mezclas reivindicado en la forma de composición carece de sustento y de altura

inventiva en virtud de las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos del estado del arte: [**D1** y **D5**], situación que configura el incumplimiento de las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0128993	1	Nivel Inventivo
D2	WO9948868	1	Nivel Inventivo
D3	US6268391	1	Nivel Inventivo
D4	WO0222598	1	Nivel Inventivo
D5	Artículo 1	1	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 17 DIC. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 4133	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. **202044**