DF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

04-110920

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-110920

54. **TÍTULO** Derivados de la goinolinona

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 417/14, 413/14, A61K 31/47.

71. **SOLICITANTE** Chiron Corporation

DOMICILIO Emeryville, California, Estados Unidos

74. **APODERADO** Dilia María Rodríguez D'Ambrosio

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Nov 3/2004

SS

(FORMA P-10)

PETITORI

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04110969 00000000 Folios: 480
Fecha (AMD): 2004-11-04 14:52:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 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 RODRÍGUEZ 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, Elisa; 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)Título (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

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04118928 00000000 Folios: 400
Fecha (AMD): 2004-11-04 14:52:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 79,737
FECHA : OCTUBRE 12 DE 2004

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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23291510	11/10/2004	9,951,000.00

C O N C E P T O

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

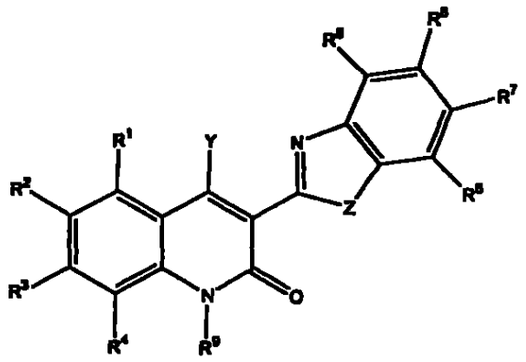
P 584

3

10) ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
  1. PCT Capítulo II
  2. Reporte internacional de búsqueda

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

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

4

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03/104 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 el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia.

(Se traducen un Poder otorgado por Chiron Corporation, un Certificado Notarial y la Apostilla No. 152057, todo escrito en inglés).

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA

PODER

Yo (Nosotros) el (los) suscrito(s), representante(s) legal(es) de Chiron Corporation, sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware y en desempeño en la actualidad de su actividad comercial, domiciliada en 4560 Horton Street, Emeryville, CA, 94608, EE.UU., por el presente otorgamos Poder a DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN, identificada con cédula de ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá y Tarjeta Profesional 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, identificada con Tarjeta Profesional 36448 y cédula de ciudadanía No 40.017.374 de Tunja, con domicilio en Santafé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre de [illegible] representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, es[illegible]

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03/104
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Es copia fiel tomada con el original que tuve a la vista
29 OCT 2004
AGUSTIN MC[illegible] RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

5

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualesquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: Patentes de Invención, Modelos de Utilidad; Diseños Industriales, variedades vegetales, Marcas, Lemas, Nombres y Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen; así como sus renovaciones, prórrogas, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener, y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how o crédito mercantil.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, cesiones, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reivindicaciones, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en [illegible] comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía.

TRADUCCION OFICIAL No. 03/104
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

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

o juicios promovidos por el mandante o contra él.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, aceptar cláusulas compromisorias, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

8) Así mismo facultamos a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Chiron Corporation, Emeryville, CA, hoy día 19 de Marzol, 2003.

Por: (Firmado) Steven W. Collier

Secretario Asistente

Chiron Corporation

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es una SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en El Salvador, México, Estados Unidos de América y Venezuela)

El suscrito Notario CERTIFICA que:

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
29 OCT 2004
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

1). Steven W. Collier, (nombre de quien firma el poder), mayor de édad y domiciliado en Oakland CA, ,suscribió el anterior documento.

2) El otorgante le es conocido personalmente y tiene capacidad para firmar el documento.

3) El otorgante ha suscrito el anterior documento en su calidad de Secretario Asistente de la persona jurídica Chiron Corporation.

4) La mencionada persona jurídica con domicilio comercial en Emeryville CA, está debidamente constituida, tiene actualmente existencia legal y el fin para el cual se otorga este poder se encuentra dentro de su objeto social.

5) El otorgante tiene en efecto la capacidad referida y su representación es legal y está autorizado para otorgar este poder.

6) Fundamento las certificaciones 3), 4) y 5) en los documentos auténticos que para tal fin me fueron exhibidos.

(Firmado) Elissa M. Nash

Notario Público

(Sello Notarial a Tinta: Elissa M. Nash, Comisión No. 1262878, Notario Público, California, Condado de Alameda, Mi Comisión Vence Mayo 10, 2004)

Nota: El Consulado de Colombia debe autenticar la firma del [illegible]

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia ante quien se

29 OCT 2004

AGUSTIN GONZALEZ RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

4

n 3 / 1 0 4

TRADUCCION FICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

8

otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia de: 1) la existencia legal de la sociedad, 2) que cumple actualmente con su objeto social, y 3) que la persona o personas que otorgan este poder están facultadas para hacerlo. El Cónsul también certificará que los tuvo a la vista los documentos que prueban y acreditan tales circunstancias.

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 Elissa M. Nash*

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

4. *Lleva el sello/estampilla de Elissa M. Nash, Notario Público, Estado de California*

CERTIFICADO

5. *En Sacramento*

6. *El 11 de Abril del 2003*

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
28 OCT 2004
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

TRADUCCION OFICIAL No. 03/104
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

9

8.	*No. 152057*
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)*
	Kevin Shelley
	Secretario de Estado
	Por (Firmado) Ilegible
NP-24 A (Rev 1-03)	osp 03 74700

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, Mayo 27, 2003.

03/104

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
28 OCT 2004
AGUSTIN GONZALEZ RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

28 OCT 2004

10

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

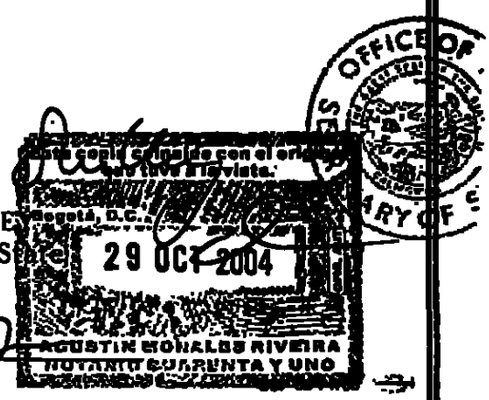
5. *At Sacramento, California*
6. *the 11th day of April 2003*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 152057*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____



NP-2-1 A (REV 1-03)

TRADUCCION
JUAN PABLO AGUILERA
TRADUCTOR OFICIAL
C IDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

11

COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

TRADUCCION OFICIAL
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
INTERPRETE OFICIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Legal representative(s) of Chiron Corporation

An organization existing under the laws of Delaware

And in present execution of its business activity, domiciled at 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608, US

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Chiron Corporation, Emeryville, CA

on this 19th day of March

Firma / signature Steven W. Colliery
Assistant Secretary
Chiron Corporation

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
NOTARIA TREINTA Y UNO

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ _____ *firmó de su puño* y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de_____ de la persona jurídica _____ _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ _____está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ _____ *firmó en su presencia* el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue el poder debe expedir una certificación dejando constancia 1) De la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente el objeto social y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia además que tuvo a la vista las pruebas que acrediten dichas circunstancias.

LEGALIZACION POR EL CONSUL DE COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This day of
The undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Steven W. Collier
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Oakland, CA set *his* hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Assistant Secretary of the juridical person Chiron Corporation

4. The mentioned juridical person with place of business in Emeryville, CA is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in f act the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

_____
Notary Public
Elissa M. Nash

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is INDIVIDUALS)

On this day of
The undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at_____ _____ *signed in his presence* the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

12

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/087095 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/14, 413/14, 43/14, A61K 31/47

(21) International Application Number: PCT/US03/10463

(22) International Filing Date: 4 April 2003 (04.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/116,117 5 April 2002 (05.04.2002) 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 A. [US/US]; 262 Stetson Drive, Danville, CA 94506 (US). PECCHI, Sabina [IT/US]; 5834 Merriewood Drive, Oakland, CA 94506 (US). MACHAJEWSKI, Timothy D. [US/US]; 2514 Norwalk Court, Martinez, CA 94553 (US). SHAFER, Cynthia M. [US/US]; 4868 El Grande Place, El Sobrante, CA 94803 (US). TAYLOR, Clarke [US/US]; 612 Adams Street, Albany, CA 94706 (US). McCREA, William R. [US/US]; 1040 Amito Drive, Berkeley, CA 94705 (US). McBRIDE, Christopher [US/US]; 4504 Lawton Avenue, Oakland, CA 94609 (US). JAZAN, Elisa [US/US]; 520 McLaughlin Avenue, Richmond, CA 94805 (US). HEISE, Carla [US/US]; 436 Hawthorne Lane, Benicia, CA 94510 (US).

(74) Agent: FRIEDRICHSEN, Bernard; Foley & Lardner, 150 East Gilman Street, P.O. Box 1497, Madison, WI 53701-1497 (US).

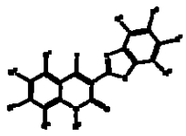
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, 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) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

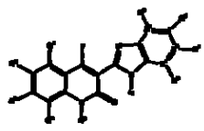
Published:
— *with international search report*

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.

(54) Title: QUINOLINONE DERIVATIVES



or



(57) Abstract: Organic compounds having the formulas (I) and (II) are provided where the variables have the values described herein. Medicaments include an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT 11 and a compound of formula (I) or formula (II), a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treatin along with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The medicaments may be used in treating cancer. The use of a compound of formula (I) or formula (II), a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11 is also provided.

WO 03/087095 A1

13

QUINOLINONE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

This invention pertains generally to treating diseases characterized by angiogenesis including cancer. More specifically, the invention described herein pertains to treating diseases characterized by activity of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases. The present invention provides, small molecule inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, pharmaceutical formulations containing such inhibitors, methods of treating patients with such pharmaceutical formulations, and to methods of preparing such pharmaceutical formulations and inhibitors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Capillaries reach into almost all tissues of the human body and supply tissues with oxygen and nutrients as well as removing waste products. Under typical conditions, the endothelial cells lining the capillaries do not divide, and capillaries, therefore, do not normally increase in number or size in a human adult. Under certain normal conditions, however, such as when a tissue is damaged, or during certain parts of the menstrual cycle, the capillaries begin to proliferate rapidly. This process of forming new capillaries from pre-existing blood vessels is known as angiogenesis or neovascularization. See Folkman, J. Scientific American 275, 150-154 (1996). Angiogenesis during wound healing is an example of pathophysiological neovascularization during adult life. During wound healing, the additional capillaries provide a supply of oxygen and nutrients, promote granulation tissue, and aid in waste removal. After termination of the healing process, the capillaries normally regress. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

Angiogenesis also plays an important role in the growth of cancer cells. It is known that once a nest of cancer cells reaches a certain size, roughly 1 to 2 mm in diameter, the cancer cells must develop a blood supply in order for the tumor to grow larger as diffusion will not be sufficient to supply the cancer cells with enough oxygen and nutrients. Thus, inhibition of angiogenesis is expected to halt the growth of cancer cells.

Receptor tyrosine kinases (RTKs) are transmembrane polypeptides that regulate developmental cell growth and differentiation, remodeling and regeneration of adult tissues. Mustonen, T. et al.; J. Cell Biology 129, 895-898 (1995); van der Geer, P. et al. Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337 (1994). Polypeptide ligands known as growth factors or cytokines, are known to activate RTKs. Signaling RTKs involves ligand binding and a shift in conformation in the external domain of the receptor resulting in its dimerization. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. et al., Cell 61, 203-212 (1990). Binding of the ligand to the RTK results in receptor trans-phosphorylation at specific tyrosine residues and subsequent activation of the catalytic domains for the phosphorylation of cytoplasmic substrates. Id.

Two subfamilies of RTKs are specific to the vascular endothelium. These include the vascular endothelial growth factor (VEGF) subfamily and the Tie receptor subfamily. Class III RTKs include VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3. Shibuya, M. et al., Oncogene 5, 519-525 (1990); Terman, B. et al., Oncogene 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al., Cancer Res. 52, 746-748 (1992).

Members of the VEGF subfamily have been described as being able to induce vascular permeability and endothelial cell proliferation and further identified as a major inducer of angiogenesis and vasculogenesis. Ferrara, N. et al., Endocrinol. Rev. 18, 4-25 (1997). VEGF is known to specifically bind to RTKs

including VEGFR-1 and VEGFR-2. DeVries, C. et al., Science 255, 989-991 (1992); Quinn, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993). VEGF stimulates the migration and proliferation of endothelial cells and induces angiogenesis both *in vitro* and *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 (1997); Leung, D. et al., Science 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. et al., EMBO J 8, 3801-3806 (1989).

Because angiogenesis is known to be critical to the growth of cancer and to be controlled by VEGF and VEGF-RTK, substantial efforts have been undertaken to develop therapeutics that are antagonists of VEGF-RTK to thereby inhibit or retard angiogenesis, and, hopefully, interfere or stop tumor proliferation.

A wide variety of chemical compounds and compositions have been reported as having activity against one of more the VEGF-RTKs. Examples include quinoline derivatives such as described in WO 98/13350, aminonicotinamide derivatives (see, *e.g.*, WO 01/55114), antisense compounds (see, *e.g.*, WO 01/52904), peptidomimetics (see, *e.g.*, WO 01/52875), quinazoline derivatives (see, *e.g.*, U.S. Patent No. 6,258,951) monoclonal antibodies (see, *e.g.*, EP 1 086 705 A1), various 5,10,15,20-tetraaryl-porphyrins and 5,10,15-triaryl-corroles (see, *e.g.*, WO 00/27379), heterocyclic alkanesulfonic and alkane carboxylic acid derivatives (see, *e.g.*, DE19841985), oxindolylquinazoline derivatives (see, *e.g.*, WO 99/10349), 1,4-diazaanthracine derivatives (see, *e.g.*, U.S. Patent No. 5,763,441), and cinnoline derivatives (see, *e.g.*, WO 97/34876), and various indazole compounds (see, *e.g.*, WO 01/02369 and WO 01/53268).

Various indolyl substituted compounds have recently been disclosed in WO 01/29025, WO 01/62251, and WO 01/62252, and various benzimidazolyl compounds have recently been disclosed in WO 01/28993. These compounds are reportedly capable of inhibiting, modulating, and/or regulating signal transduction of both receptor-type and non-receptor tyrosine kinases. Some of the disclosed

compounds contain a quinolone fragment bonded to the indolyl or benzimidazolyl group.

The synthesis of 4-hydroxy quinolone and 4-hydroxy quinoline derivatives is disclosed in a number of references. For example, Ukrainets et al. have disclosed the synthesis of 3-(benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline. Ukrainets, I. et al., Tet. Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241(1992). Ukrainets has also disclosed the synthesis, anticonvulsive and antithyroid activity of other 4-hydroxy quinolones and thio analogs such as 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolyl)-4-hyrdoxyquinoline. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

The synthesis of various quinoline derivatives is disclosed in WO 97/48694. These compounds are disclosed as capable of binding to nuclear hormone receptors and being useful for stimulating osteoblast proliferation and bone growth. The compounds are also disclosed as being useful in the treatment or prevention of diseases associated with nuclear hormone receptor families.

Various quinoline derivatives in which the benzene ring of the quinolone is substituted with a sulfur group are disclosed in WO 92/18483. These compounds are disclosed as being useful in pharmaceutical formulations and as medicaments.

Quinolone and coumarin derivatives have been disclosed as having use in a variety of applications unrelated to medicine and pharmaceutical formulations. References that describe the preparation of quinolone derivatives for use in photopolymerizable compositions or for luminescent properties include: U.S. Patent No. 5,801,212 issued to Okamoto et al.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; and DE 23 63 459.

Despite the exploration of a variety of chemistries to provide VEGF-RTK-antagonist therapies, a continuing need exists for compounds that inhibit the proliferation of capillaries, inhibit the growth of tumors, and/or inhibit vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase and pharmaceutical formulations that contain such compounds. A need also exists for methods for administering such compounds and pharmaceutical formulations to patients in need thereof.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds, pharmaceutical formulations including the compounds, methods of preparing the pharmaceutical formulations, and methods of treating patients with the pharmaceutical formulations and compounds.

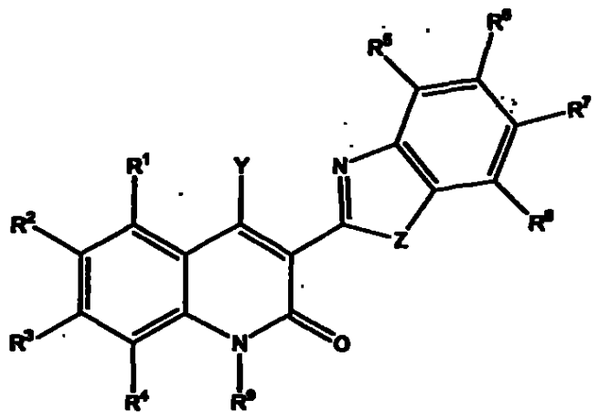
The invention provides a method of treating cancer, comprising administering to a patient a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer along with an anti-cancer drug selected from 5-FU (5-fluorouracil) or CPT-11 (irenotecan). The compound of formula I may be selected from one of four groups or embodiments of the groups.

The invention also provides the use of a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The compound of formula I may be selected from one of four groups or embodiments of the groups.

The invention also provides medicaments that include a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer and an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The invention further

provides for the use of such medicaments. The compound of formula I may be selected from any of four groups or embodiments of the groups.

The present invention provides a first group of compounds having the structure I. The invention also provides tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers. Structure I has the following formula:



I

where, in the first group of compounds:

Y is selected from $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{15} groups, -$NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, or -C(=O)R^{18} groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -OH, -OR^{19} groups, -$NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, -SR^{22} groups, -S(=O)R^{23} groups, -$S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)R^{25} groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

(heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl), -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, heterocyclyloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)-N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, or -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl)

groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted

heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, or -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, heterocyclyloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

The invention provides a second group of compounds including compounds having the structure I, tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers.

In the second group of compounds:

Y is selected from $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups,

substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{15} groups, -$NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or -$C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -OH, -OR^{19} groups, -$NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, -SR^{22} groups, -$S(=O)R^{23}$ groups, -$S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -$C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 is selected from the group consisting of -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)-N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{14} is selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups,

20

substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

The invention provides a third group of compounds including compounds having the structure I, tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers.

In the third group of compounds:

Y is selected from -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, -OR^{10} groups, -C(=O)-R^{11} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted aralkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{15} groups, -$NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or -C(=O)R^{18} groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -OH, -OR^{19} groups, -$NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, -SR^{22} groups, -S(=O)R^{23} groups, -$S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted

or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups,

-C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups,

substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In the third group of compounds, at least one of R^5, R^6, R^7, or R^8 is selected from substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or

unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-OR^{19}$ groups where R^{19} is selected from substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-NR^{20}R^{21}$ groups where R^{20} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclyl groups; $-NR^{20}R^{21}$ groups where R^{21} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or

unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; or $-C(=O)R^{25}$ groups where R^{25} is selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

The invention provides a fourth group of compounds having the structure I, tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers.

In the fourth group of compounds:

Y is selected from -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted aralkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups,

$-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups,

substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups,

substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups,

substituted or unsubstituted aryloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In the fourth group of compounds, at least one of R^1, R^2, R^3, or R^4 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, or substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups.

Preferred compounds in any of the first, second, or third groups described above are provided in which Z is an $-NR^{14}$. Preferred compound of the fourth group are also provided in which Z is an $-NR^{10}$ group.

Preferred compounds according to the first, second, third, and fourth groups of compounds are provided in which Y is an $-OR^{10}$ group, an $-NR^{12}R^{13}$ group, or a substituted or unsubstituted alkynyl group.

Other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups are provided in which R^1 is selected from H, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or

unsubstituted heterocyclyloxy groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

Still further provided are compounds of the first, second, third, and fourth groups in which R^2 is selected from the group consisting of H, F, Cl, $-NO_2$, substituted and unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

Still further provided are compounds of the first, second, third, and fourth groups in which R^6 or R^7 is an alkyl group. Still further preferred compounds of the four groups are those in which R^6 or R^7 is an $-OR^{19}$ group and R^{19} is an alkyl group, an aryl group, a heterocyclyl group, or a heterocyclylalkyl group.

Preferred compounds of the fourth group of compounds are provided in which R^1 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, or substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups.

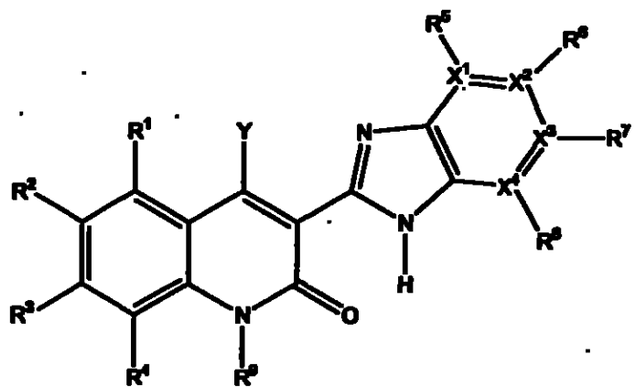
The invention also provides a method of treating cancer, comprising administering to a patient a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer along with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11.

The invention also provides the use of a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a

pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11.

The invention also provides medicaments that include a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer and an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The invention further provides for the use of such medicaments.

The invention further provides compounds having the structure II. The invention provides tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers. Structure II has the following formula



II

where:

Y is selected from H, –OH, -OR^{10} groups, -SH, -SR^{11} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, -C(=O)-R^{14} groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted aralkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl

groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

X^1, X^2, X^3, and X^4 are selected from C or N, and at least one of X^1, X^2, X^3, and X^4 is N;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, $-C(=O)R^{18}$ groups, -SH, $-SR^{19}$ groups, $-S(=O)R^{20}$ groups, $S(=O)_2R^{21}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; R^5 is absent or is H if X^1 is N; R^6 is absent or is H if X^2 is N; R^7 is absent or is H if X^3 is N; and R^8 is absent or is H if X^4 is N;

R^9 is selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted

diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted

dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{14} is selected from H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{12} and R^{13} may join together to form a 5 to 7 membered saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted N-containing ring;

R^{15} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (aryl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, or $-NH_2$ groups;

R^{16} and R^{17} may join together to form a 5 to 7 membered saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted N-containing ring; and

R^{18}, R^{20}, and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups.

Preferred compounds having structure II are also provided where Y is selected from H, –OH, $-OR^{10}$ groups, or $-NR^{12}R^{13}$ groups.

Still other preferred compounds having structure II are provided where at least two of X^1, X^2, X^3, and X^4 are C and the corresponding substituents R^5, R^6, R^7, and R^8 are hydrogen, and at least one of X^1, X^2, X^3, and X^4 is N, and the rest of the compound is consistent with any of the above-described compounds.

Still other more preferred compounds of structure II are provided in which R^6 or R^7 is an alkyl group and the rest of the compound is consistent with any of the above-described compounds.

Still other compounds of structure II are provided in which R^6 or R^7 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is an alkyl, aryl, heterocyclyl, or heterocyclylalkyl group and the rest of the molecule is consistent with any of the above-described compounds.

Still further compounds having the formula of structure II are provided in which R^1 is selected from H, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxy groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

Still other compounds having the Structure II are provided in which In other compounds having the structure II, R^2 is selected from H, F, Cl, $-NO_2$,

substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups.

Pharmaceutical formulations according to the present invention are provided which include any of the compounds described above in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

A method of treating a patient in need of an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase is provided which includes administering an effective amount of the pharmaceutical formulation according to the present invention to a patient in need thereof.

Further objects, features and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides novel compounds that act as antagonists of receptor tyrosine kinases, and, more particularly, as inhibitors of bFGF and/or VEGF-RTK function. The compounds provided herein can be formulated into pharmaceutical formulations that are useful in treating patients with a need for an inhibitor of VEGF-RTK, especially, in particular embodiments, to provide compositions and methods for reducing capillary proliferation and in the treatment of cancer.

The following abbreviations and definitions are used throughout this application:

"VEGF" is an abbreviation that stands for vascular endothelial growth factor.

"RTK" is an abbreviation that stands for receptor tyrosine kinase.

"VEGF-RTK" is an abbreviation that stands for vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase.

"Flt-1" is an abbreviation that stands for fms-like tyrosine kinase-1, also known as vascular endothelial growth factor receptor-1 or "VEGFR1".

"KDR" is an abbreviation that stands for kinase- insert domain-containing receptor, also known as vascular endothelial growth factor receptor-2 or "VEGFR2".

"bFGF" is an abbreviation that stands for basic fibroblast growth factor.

"bFGFR" is an abbreviation that stands for basic fibroblast growth factor receptor.

Generally, reference to a certain element such as hydrogen or H is meant to include all isotopes of that element. For example, if an R group is defined to include hydrogen or H, it also includes deuterium and tritium.

The phrase "unsubstituted alkyl" refers to alkyl groups that do not contain heteroatoms. Thus the phrase includes straight chain alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl and the like. The phrase also includes branched chain isomers of straight chain alkyl groups, including but not limited to, the following which are provided by way of example: $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_2CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, and others. The phrase also includes cyclic alkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl and such rings substituted with straight and branched

chain alkyl groups as defined above. The phrase also includes polycyclic alkyl groups such as, but not limited to, adamantyl norbornyl, and bicyclo[2.2.2]octyl and such rings substituted with straight and branched chain alkyl groups as defined above. Thus, the phrase unsubstituted alkyl groups includes primary alkyl groups, secondary alkyl groups, and tertiary alkyl groups. Unsubstituted alkyl groups may be bonded to one or more carbon atom(s), oxygen atom(s), nitrogen atom(s), and/or sulfur atom(s) in the parent compound. Preferred unsubstituted alkyl groups include straight and branched chain alkyl groups and cyclic alkyl groups having 1 to 20 carbon atoms. More preferred such unsubstituted alkyl groups have from 1 to 10 carbon atoms while even more preferred such groups have from 1 to 5 carbon atoms. Most preferred unsubstituted alkyl groups include straight and branched chain alkyl groups having from 1 to 3 carbon atoms and include methyl, ethyl, propyl, and $-CH(CH_3)_2$.

The phrase "substituted alkyl" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which one or more bonds to a carbon(s) or hydrogen(s) are replaced by a bond to non-hydrogen and non-carbon atoms such as, but not limited to, a halogen atom in halides such as F, Cl; Br, and I; and oxygen atom in groups such as hydroxyl groups, alkoxy groups, aryloxy groups, and ester groups; a sulfur atom in groups such as thiol groups, alkyl and aryl sulfide groups, sulfone groups, sulfonyl groups, and sulfoxide groups; a nitrogen atom in groups such as amines, amides, alkylamines, dialkylamines, arylamines, alkylarylamines, diarylamines, N-oxides, imides, and enamines; a silicon atom in groups such as in trialkylsilyl groups, dialkylarylsilyl groups, alkyldiarylsilyl groups, and triarylsilyl groups; and other heteroatoms in various other groups. Substituted alkyl groups also include groups in which one or more bonds to a carbon(s) or hydrogen(s) atom is replaced by a bond to a heteroatom such as oxygen in carbonyl, carboxyl, and ester groups; nitrogen in groups such as imines, oximes, hydrazones, and nitriles. Preferred substituted alkyl groups include, among others, alkyl groups in which one or more bonds to a carbon or hydrogen atom is/are replaced by one or more bonds to fluorine atoms. One example of a substituted alkyl group is the trifluoromethyl

group and other alkyl groups that contain the trifluoromethyl group. Other alkyl groups include those in which one or more bonds to a carbon or hydrogen atom is replaced by a bond to an oxygen atom such that the substituted alkyl group contains a hydroxyl, alkoxy, aryloxy group, or heterocyclyloxy group. Still other alkyl groups include alkyl groups that have an amine, alkylamine, dialkylamine, arylamine, (alkyl)(aryl)amine,diarylamine, heterocyclylamine, (alkyl)(heterocyclyl)amine, (aryl)(heterocyclyl)amine, or diheterocyclylamine group.

The phrase "unsubstituted aryl" refers to aryl groups that do not contain heteroatoms. Thus the phrase includes, but is not limited to, groups such as phenyl, biphenyl, anthracenyl, naphthenyl by way of example. Although the phrase "unsubstituted aryl" includes groups containing condensed rings such as naphthalene, it does not include aryl groups that have other groups such as alkyl or halo groups bonded to one of the ring members, as aryl groups such as tolyl are considered herein to be substituted aryl groups as described below. A preferred unsubstituted aryl group is phenyl. Unsubstituted aryl groups may be bonded to one or more carbon atom(s), oxygen atom(s), nitrogen atom(s), and/or sulfur atom(s) in the parent compound, however.

The phrase "substituted aryl group" has the same meaning with respect to unsubstituted aryl groups that substituted alkyl groups had with respect to unsubstituted alkyl groups. However, a substituted aryl group also includes aryl groups in which one of the aromatic carbons is bonded to one of the non-carbon or non-hydrogen atoms described above and also includes aryl groups in which one or more aromatic carbons of the aryl group is bonded to a substituted and/or unsubstituted alkyl, alkenyl, or alkynyl group as defined herein. This includes bonding arrangements in which two carbon atoms of an aryl group are bonded to two atoms of an alkyl, alkenyl, or alkynyl group to define a fused ring system (e.g. dihydronaphthyl or tetrahydronaphthyl). Thus, the phrase "substituted aryl" includes, but is not limited to tolyl, and hydroxyphenyl among others.

The phrase "unsubstituted alkenyl" refers to straight and branched chain and cyclic groups such as those described with respect to unsubstituted alkyl groups as defined above, except that at least one double bond exists between two carbon atoms. Examples include, but are not limited to vinyl, -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, cyclohexenyl, cyclopentenyl, cyclohexadienyl, butadienyl, pentadienyl, and hexadienyl among others.

The phrase "substituted alkenyl" has the same meaning with respect to unsubstituted alkenyl groups that substituted alkyl groups had with respect to unsubstituted alkyl groups. A substituted alkenyl group includes alkenyl groups in which a non-carbon or non-hydrogen atom is bonded to a carbon double bonded to another carbon and those in which one of the non-carbon or non-hydrogen atoms is bonded to a carbon not involved in a double bond to another carbon.

The phrase "unsubstituted alkynyl" refers to straight and branched chain groups such as those described with respect to unsubstituted alkyl groups as defined above, except that at least one triple bond exists between two carbon atoms. Examples include, but are not limited to -C≡C(H), -C≡C(CH_3), -C≡C(CH_2CH_3), -C(H)$_2$C≡C(H), -C(H)$_2$C≡C(CH_3), and -C(H)$_2$C≡C(CH_2CH_3) among others.

The phrase "substituted alkynyl" has the same meaning with respect to unsubstituted alkynyl groups that substituted alkyl groups had with respect to unsubstituted alkyl groups. A substituted alkynyl group includes alkynyl groups in which a non-carbon or non-hydrogen atom is bonded to a carbon triple bonded to another carbon and those in which a non-carbon or non-hydrogen atom is bonded to a carbon not involved in a triple bond to another carbon.

The phrase "unsubstituted aralkyl" refers to unsubstituted alkyl groups as defined above in which a hydrogen or carbon bond of the unsubstituted alkyl group is replaced with a bond to an aryl group as defined above. For example, methyl (-CH_3) is an unsubstituted alkyl group. If a hydrogen atom of the

methyl group is replaced by a bond to a phenyl group, such as if the carbon of the methyl were bonded to a carbon of benzene, then the compound is an unsubstituted aralkyl group (*i.e.*, a benzyl group). Thus the phrase includes, but is not limited to, groups such as benzyl, diphenylmethyl, and 1-phenylethyl (-CH(C_6H_5)(CH_3)) among others.

The phrase "substituted aralkyl" has the same meaning with respect to unsubstituted aralkyl groups that substituted aryl groups had with respect to unsubstituted aryl groups. However, a substituted aralkyl group also includes groups in which a carbon or hydrogen bond of the alkyl part of the group is replaced by a bond to a non-carbon or a non-hydrogen atom. Examples of substituted aralkyl groups include, but are not limited to, -CH_2C(=O)(C_6H_5), and -CH_2(2-methylphenyl) among others.

The phrase "unsubstituted heterocyclyl" refers to both aromatic and nonaromatic ring compounds including monocyclic, bicyclic, and polycyclic ring compounds such as, but not limited to, quinuclidyl, containing 3 or more ring members of which one or more is a heteroatom such as, but not limited to, N, O, and S. Although the phrase "unsubstituted heterocyclyl" includes condensed heterocyclic rings such as benzimidazolyl, it does not include heterocyclyl groups that have other groups such as alkyl or halo groups bonded to one of the ring members as compounds such as 2-methylbenzimidazolyl are substituted heterocyclyl groups. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to: unsaturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 4 nitrogen atoms such as, but not limited to pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g. 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl etc.), tetrazolyl, (e.g. 1H-tetrazolyl, 2H tetrazolyl, etc.); saturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 4 nitrogen atoms such as, but not limited to, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl; condensed unsaturated heterocyclic groups containing 1 to 4 nitrogen atoms such as, but not limited to, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indolizinyl, benzimidazolyl, quinolyl,

isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl; unsaturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms such as, but not limited to, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl (e.g. 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.); saturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms such as, but not limited to, morpholinyl; unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, for example, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazinyl (e.g. 2H-1,4-benzoxazinyl etc.); unsaturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 3 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms such as, but not limited to, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl (e.g. 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.); saturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms such as, but not limited to, thiazolodinyl; saturated and unsaturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 2 sulfur atoms such as, but not limited to, thienyl, dihydrodithiinyl, dihydrodithionyl, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran; unsaturated condensed heterocyclic rings containing 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms such as, but not limited to, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzothiazinyl (e.g. 2H-1,4-benzothiazinyl, etc.), dihydrobenzothiazinyl (e.g. 2H-3,4-dihydrobenzothiazinyl, etc.), unsaturated 3 to 8 membered rings containing oxygen atoms such as, but not limited to furyl; unsaturated condensed heterocyclic rings containing 1 to 2 oxygen atoms such as benzodioxolyl (e.g. 1,3-benzodioxoyl, etc.); unsaturated 3 to 8 membered rings containing an oxygen atom and 1 to 2 sulfur atoms such as, but not limited to, dihydrooxathiinyl; saturated 3 to 8 membered rings containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 2 sulfur atoms such as 1,4-oxathiane; unsaturated condensed rings containing 1 to 2 sulfur atoms such as benzothienyl, benzodithiinyl; and unsaturated condensed heterocyclic rings containing an oxygen atom and 1 to 2 oxygen atoms such as benzoxathiinyl. Heterocyclyl group also include those described above in which one or more S atoms in the ring is double-bonded to one or two oxygen atoms (sulfoxides and sulfones). For example, heterocyclyl groups include tetrahydrothiophene, tetrahydrothiophene oxide, and tetrahydrothiophene 1,1-

dioxide. Preferred heterocyclyl groups contain 5 or 6 ring members. More preferred heterocyclyl groups include morpholine, piperazine, piperidine, pyrrolidine, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, thiomorpholine, thiomorpholine in which the S atom of the thiomorpholine is bonded to one or more O atoms, pyrrole, homopiperazine, oxazolidin-2-one, pyrrolidin-2-one, oxazole, quinuclidine, thiazole, isoxazole, furan, and tetrahydrofuran.

The phrase "substituted heterocyclyl" refers to an unsubstituted heterocyclyl group as defined above in which one of the ring members is bonded to a non-hydrogen atom such as described above with respect to substituted alkyl groups and substituted aryl groups. Examples, include, but are not limited to, 2-methylbenzimidazolyl, 5-methylbenzimidazolyl, 5-chlorobenzthiazolyl, 1-methyl piperazinyl, and 2-chloropyridyl among others.

The phrase "unsubstituted heterocyclylalkyl" refers to unsubstituted alkyl groups as defined above in which a hydrogen or carbon bond of the unsubstituted alkyl group is replaced with a bond to a heterocyclyl group as defined above. For example, methyl ($-CH_3$) is an unsubstituted alkyl group. If a hydrogen atom of the methyl group is replaced by a bond to a heterocyclyl group, such as if the carbon of the methyl were bonded to carbon 2 of pyridine (one of the carbons bonded to the N of the pyridine) or carbons 3 or 4 of the pyridine, then the compound is an unsubstituted heterocyclylalkyl group.

The phrase "substituted heterocyclylalkyl" has the same meaning with respect to unsubstituted heterocyclylalkyl groups that substituted aralkyl groups had with respect to unsubstituted aralkyl groups. However, a substituted heterocyclylalkyl group also includes groups in which a non-hydrogen atom is bonded to a heteroatom in the heterocyclyl group of the heterocyclylalkyl group such as, but not limited to, a nitrogen atom in the piperidine ring of a piperidinylalkyl group.

The phrase "unsubstituted alkylaminoalkyl" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon or hydrogen bond is replaced by a bond to a nitrogen atom that is bonded to a hydrogen atom and an unsubstituted alkyl group as defined above. For example, methyl (-CH_3) is an unsubstituted alkyl group. If a hydrogen atom of the methyl group is replaced by a bond to a nitrogen atom that is bonded to a hydrogen atom and an ethyl group, then the resulting compound is –CH_2-N(H)(CH_2CH_3) which is an unsubstituted alkylaminoalkyl group.

The phrase "substituted alkylaminoalkyl" refers to an unsubstituted alkylaminoalkyl group as defined above except where one or more bonds to a carbon or hydrogen atom in one or both of the alkyl groups is replaced by a bond to a non-carbon or non-hydrogen atom as described above with respect to substituted alkyl groups except that the bond to the nitrogen atom in all alkylaminoalkyl groups does not by itself qualify all alkylaminoalkyl groups as being substituted. However, substituted alkylaminoalkyl groups does include groups in which the hydrogen bonded to the nitrogen atom of the group is replaced with a non-carbon and non-hydrogen atom.

The phrase "unsubstituted dialkylaminoalkyl" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon bond or hydrogen bond is replaced by a bond to a nitrogen atom which is bonded to two other similar or different unsubstituted alkyl groups as defined above.

The phrase "substituted dialkylaminoalkyl" refers to an unsubstituted dialkylaminoalkyl group as defined above in which one or more bonds to a carbon or hydrogen atom in one or more of the alkyl groups is replaced by a bond to a non-carbon and non-hydrogen atom as described with respect to substituted alkyl groups. The bond to the nitrogen atom in all dialkylaminoalkyl groups does not by itself qualify all dialkylaminoalkyl groups as being substituted.

The phrase "unsubstituted heterocyclyloxyalkyl" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon bond or hydrogen

bond is replaced by a bond to an oxygen atom which is bonded to an unsubstituted heterocyclyl group as defined above.

The phrase "substituted heterocyclyloxyalkyl" refers to an unsubstituted heterocyclyloxyalkyl group as defined above in which a bond to a carbon or hydrogen group of the alkyl group of the heterocyclyloxyalkyl group is bonded to a non-carbon and non-hydrogen atom as described above with respect to substituted alkyl groups or in which the heterocyclyl group of the heterocyclyloxyalkyl group is a substituted heterocyclyl group as defined above.

The phrase "unsubstituted arylaminoalkyl" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon bond or hydrogen bond is replaced by a bond to a nitrogen atom which is bonded to at least one unsubstituted aryl group as defined above.

The phrase "substituted arylaminoalkyl" refers to an unsubstituted arylaminoalkyl group as defined above except where either the alkyl group of the arylaminoalkyl group is a substituted alkyl group as defined above or the aryl group of the arylaminoalkyl group is a substituted aryl group except that the bonds to the nitrogen atom in all arylaminoalkyl groups does not by itself qualify all arylaminoalkyl groups as being substituted. However, substituted arylaminoalkyl groups does include groups in which the hydrogen bonded to the nitrogen atom of the group is replaced with a non-carbon and non-hydrogen atom.

The phrase "unsubstituted heterocyclylaminoalkyl" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon or hydrogen bond is replaced by a bond to a nitrogen atom which is bonded to at least one unsubstituted heterocyclyl group as defined above.

The phrase "substituted heterocyclylaminoalkyl" refers to unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups as defined above in which the heterocyclyl group is a substituted heterocyclyl group as defined above and/or the alkyl group is a substituted alkyl group as defined above. The bonds to the nitrogen

atom in all heterocyclylaminoalkyl groups does not by itself qualify all heterocyclylaminoalkyl groups as being substituted. However, substituted heterocyclylaminoalkyl groups do include groups in which the hydrogen bonded to the nitrogen atom of the group is replaced with a non-carbon and non-hydrogen atom.

The phrase "unsubstituted alkylaminoalkoxy" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon or hydrogen bond is replaced by a bond to an oxygen atom which is bonded to the parent compound and in which another carbon or hydrogen bond of the unsubstituted alkyl group is bonded to a nitrogen atom which is bonded to a hydrogen atom and an unsubstituted alkyl group as defined above.

The phrase "substituted alkylaminoalkoxy" refers to unsubstituted alkylaminoalkoxy groups as defined above in which a bond to a carbon or hydrogen atom of the alkyl group bonded to the oxygen atom which is bonded to the parent compound is replaced by one or more bonds to a non-carbon and non-hydrogen atoms as discussed above with respect to substituted alkyl groups and/or if the hydrogen bonded to the amino group is bonded to a non-carbon and non-hydrogen atom and/or if the alkyl group bonded to the nitrogen of the amine is bonded to a non-carbon and non-hydrogen atom as described above with respect to substituted alkyl groups. The presence of the amine and alkoxy functionality in all alkylaminoalkoxy groups does not by itself qualify all such groups as substituted alkylaminoalkoxy groups.

The phrase "unsubstituted dialkylaminoalkoxy" refers to an unsubstituted alkyl group as defined above in which a carbon or hydrogen bond is replaced by a bond to an oxygen atom which is bonded to the parent compound and in which another carbon or hydrogen bond of the unsubstituted alkyl group is bonded to a nitrogen atom which is bonded to two other similar or different unsubstituted alkyl groups as defined above.

The phrase "substituted dialkylaminoalkoxy" refers to an unsubstituted dialkylaminoalkoxy group as defined above in which a bond to a carbon or hydrogen atom of the alkyl group bonded to the oxygen atom which is bonded to the parent compound is replaced by one or more bonds to a non-carbon and non-hydrogen atoms as discussed above with respect to substituted alkyl groups and/or if one or more of the alkyl groups bonded to the nitrogen of the amine is bonded to a non-carbon and non-hydrogen atom as described above with respect to substituted alkyl groups. The presence of the amine and alkoxy functionality in all dialkylaminoalkoxy groups does not by itself qualify all such groups as substituted dialkylaminoalkoxy groups.

The phrase "unsubstituted heterocyclyloxy" refers to a hydroxyl group (-OH) in which the bond to the hydrogen atom is replaced by a bond to a ring atom of an otherwise unsubstituted heterocyclyl group as defined above.

The phrase "substituted heterocyclyloxy" refers to a hydroxyl group (-OH) in which the bond to the hydrogen atom is replaced by a bond to a ring atom of an otherwise substituted heterocyclyl group as defined above.

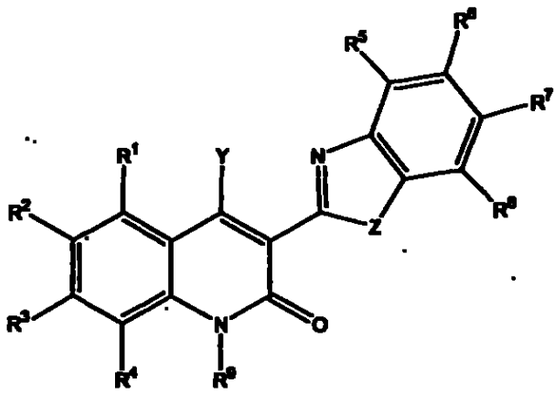
The term "protected" with respect to hydroxyl groups, amine groups, and sulfhydryl groups refers to forms of these functionalities which are protected from undesirable reaction with a protecting group known to those skilled in the art such as those set forth in Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) which can be added or removed using the procedures set forth therein. Examples of protected hydroxyl groups include, but are not limited to, silyl ethers such as those obtained by reaction of a hydroxyl group with a reagent such as, but not limited to, t-butyldimethyl-chlorosilane, trimethylchlorosilane, triisopropylchlorosilane, triethylchlorosilane; substituted methyl and ethyl ethers such as, but not limited to methoxymethyl ether, methythiomethyl ether, benzyloxymethyl ether, t-butoxymethyl ether, 2-methoxyethoxymethyl ether, tetrahydropyranyl ethers, 1-ethoxyethyl ether, allyl ether, benzyl ether; esters such as, but not limited to,

benzoylformate, formate, acetate, trichloroacetate, and trifluoracetate. Examples of protected amine groups include, but are not limited to, amides such as, formamide, acetamide, trifluoroacetamide, and benzamide; imides, such as phthalimide, and dithiosuccinimide; and others. Examples of protected sulfhydryl groups include, but are not limited to, thioethers such as S-benzyl thioether, and S-4-picolyl thioether; substituted S-methyl derivatives such as hemithio, dithio and aminothio acetals; and others.

A "pharmaceutically acceptable salt" includes a salt with an inorganic base, organic base, inorganic acid, organic acid, or basic or acidic amino acid. As salts of inorganic bases, the invention includes, for example, alkali metals such as sodium or potassium; alkaline earth metals such as calcium and magnesium or aluminum; and ammonia. As salts of organic bases, the invention includes, for example, trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, and triethanolamine. As salts of inorganic acids, the instant invention includes, for example, hydrochloric acid, hydroboric acid, nitric acid, sulfuric acid, and phosphoric acid. As salts of organic acids, the instant invention includes, for example, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid. As salts of basic amino acids, the instant invention includes, for example, arginine, lysine and ornithine. Acidic amino acids include, for example, aspartic acid and glutamic acid.

Generally, the invention provides compounds including having the structure I. The invention also provides tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers. Structure I has the following formula:

37



I

Preferred compounds having structure I are those within one of four groups.

In the first group of compounds:

Y is selected from $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or

unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, or $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl), -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, heterocyclyloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl

groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -$C(=O)N(alkyl)_2$ groups, -$C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -$C(=O)$-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, or –C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -$C(=O)N(alkyl)_2$ groups, -$C(=O)N(aryl)_2$ groups, –C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups; substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted

aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, or -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, heterocyclyloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In other embodiments of the invention, compounds of formula I above include a second group of compounds having the substituents described below:

Y is selected from $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

40

R^9 is selected from the group consisting of -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{14} is selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl)

groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups; substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups,

substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{23}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In another embodiment, the present invention provides a third group of compounds having the general formula I above with substituents selected from the following:

Y is selected from -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted aralkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups,

substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or $-C(=O)R^{18}$;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or

unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl)

groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups,

substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In the third group of compounds, at least one of R^5, R^6, R^7, or R^8 is selected from substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted saturated heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-OR^{19}$ groups where R^{19} is selected from substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups,

-C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; -$NR^{20}R^{21}$ groups where R^{20} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclyl groups; -$NR^{20}R^{21}$ groups where R^{21} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; or –C(=O)R^{25} groups where R^{25} is selected from H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In yet another embodiment, the present invention encompasses compounds of formula I in which the substituents described below define a fourth group of compounds:

Y is selected from -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted aralkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from O, S, or NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, or $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from H, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, or -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups,

-C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or substituted or unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylamino groups, substituted or unsubstituted arylamino groups, substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups,

47

-C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups,

-C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups.

In the fourth group of compounds, at least one of R^1, R^2, R^3, or R^4 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted

aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, or substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups.

In the first, second, or third group of compounds Z is preferably an $-NR^{14}$ group, more preferably where R^{14} is H. Preferred compounds of the fourth group include those compounds in which Z is an $-NR^{10}$ group, more preferably where R^{10} is H.

Y is preferably an $-OR^{10}$ group, an $-NR^{12}R^{13}$ group, or a substituted or unsubstituted alkynyl group, or more preferably is an $-NR^{12}N^{13}$ group in the first, second, third, and fourth groups of compounds. In more preferred compounds of the first group, Y is a $NR^{12}R^{13}$ group and R^{12} is H. In more preferred compounds of the second and third groups, Y is a $NR^{12}R^{13}$ group and one or both of R^{12} and R^{13} are H.

Other preferred compounds of the first, second, and third groups include those where Y is selected from $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, -NH(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, $-NHNH_2$, $-NHN(CH_3)_2$, $-N(CH_3)NH(CH_3)$, $-NH(CH_2)_mNH_2$ groups, $-NH(CH_2)_mNH(alkyl)$ groups, $-NH(CH_2)_mN(alkyl)_2$ groups, $-N(alkyl)(CH_2)_mNH_2$ groups, $-N(alkyl)(CH_2)_m$-NH(alkyl) groups, $-N(alkyl)(CH_2)_mN(alkyl)_2$ groups, $-NH(CH_2)_m$(heterocyclyl) groups, $-N(alkyl)[(CH_2)_m$(heterocyclyl)] groups, $-NH(CH_2)_mOH$ groups, $-NH(CH_2)_mOCH_3$ groups, $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, -NH(2-aminocyclohexyl), -NH(cyclohexyl), $-NHOCH_3$, -NH(N-morpholinyl), -NH(quinuclidyl), especially –NH(quinuclid-3-yl), or groups where R^{12} and R^{13} join to form a substituted or unsubstituted saturated 5 or 6 membered N-containing ring,

where m is an integer ranging from 2 to 4 such as 2, 3, or 4 and n is an integer ranging from 0 to 3 such as 0, 1, 2, or 3.

More preferred compounds of the first, second, and third also include those in which Y is selected from –NH(5-benzimidazolyl), -$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -$NH(CH_2)_2OH$, -$NH(CH_2)$(4-imidazolyl), -$NH(CH_2)$(3-imidazolyl), -$NH(CH_2)$(4-pyridyl), -$NH(CH_2)$(2-pyridyl), -$NH(CH_2)$(3-pyridyl), -$NH(CH_2)$(2-tetrahydrofuranyl), -$NH(CH_2)$(4-piperidinyl), -$NH(CH_2)$(3-piperidinyl), -$NH(CH_2)_2$[2-(N-methylpyrrolidinyl)], -$NH(CH_2)_2$(2-pyrrolidinyl), -$NH(CH_2)$[2-(N-methylpyrrolidinyl)], –$NH(CH_2)$(2-pyrrolidinyl), -NH(3-piperidinyl), or -NH(3-pyrrolidinyl).

Preferred compounds of the first and second groups include those compounds where R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, and R^8 are all H. Other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those where R^1 is selected from H, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkyl-, heterocyclyl-, or aryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkyl- or aryl-aminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkoxy groups, or substituted or unsubstituted diarylaminoalkoxy groups. Still other compounds of the first, second, third, and fourth groups include those in which R^1 is selected from F, Cl, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkyl-, heterocyclyl-, or aryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted

arylaminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkoxy groups, or substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkoxy groups. Particular examples include: -OCH_3, -OCH_2CH_2(N-morpholinyl), -N-morpholinyl, -N-cis-dialkylmorpholinyl, -N-(4-alkyl)piperazinyl, -$OCH_2CH_2N(alkyl)_2$ groups, -$OCH_2CH_2NH(alkyl)$ groups, -$OCH_2CH_2NH_2$, -$OCH_2CH_2NH(aryl)$ groups, -$OCH_2CH_2N(aryl)_2$ groups, -$OCH_2CH_2N(alkyl)(aryl)$ groups, alkoxy groups, -O(4-piperidinyl), -O[4-(1-alkyl)piperidinyl] groups, -O[3-(1-alkyl)piperidinyl] groups, -O[3-quinuclidinyl], -OCH_2(2-pyridyl), -OCH_2(4-pyridyl), -O(3-pyrrolidinyl), or -O[3-(1-alkyl)pyrrolidinyl] groups.

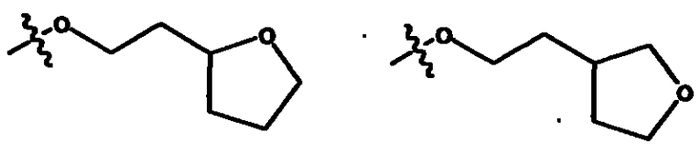
Still other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those in which R^2 is selected from F, Cl, -NO_2, -OCH_3, N-morpholinyl, -N-cis-dialkylmorpholinyl, -N-(4-alkyl)piperazinyl, or -OCH_2(2-pyridyl). Other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those where R^2 is selected from H, F, Cl, -NO_2, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups. Yet other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those where R^2 is selected from F, Cl, -NO_2, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkyl-, heterocycyl-, and aryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkyl- and diaryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkyl- and aryl-aminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted dialkyl- and diaryl-aminoalkoxy groups, or substituted or unsubstituted alkylarylaminoalkoxy groups.

Still further preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those where R^6 is an alkyl group having from one to four carbon atoms. In other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups, R^7 is an alkyl group having from one to four carbon atoms. Still further

preferred compounds of the four groups are those in which R^6 or R^7 is an $-OR^{19}$ group and R^{19} is an alkyl group, an aryl group, a heterocyclyl group, or a heterocyclylalkyl group.

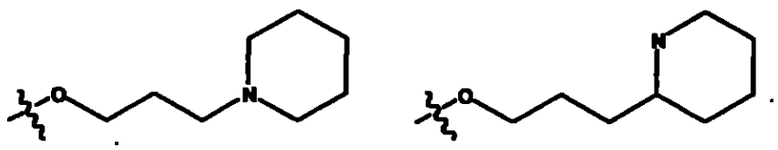
In still other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups, R^6 or R^7 is a $-OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) group and q is 0, 1, 2, 3,or 4, more preferably where the heterocyclyl group of the $-OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) group is a heterocycle selected from substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted pyrrolidine, substituted or unsubstituted pyrrole, substituted or unsubstituted imidazole, substituted or unsubstituted pyrazole, substituted or unsubstituted 1,2,3-triazole, substituted or unsubstituted 1,2,4-triazole, substituted or unsubstituted tetrazole, substituted or unsubstituted thiomorpholine, substituted or unsubstituted homopiperazine, substituted or unsubstituted oxazolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyrrolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyridine, substituted or unsubstituted oxazole, substituted or unsubstituted isoxazole, substituted or unsubstituted thiazole, substituted or unsubstituted isothiazole, substituted or unsubstituted furan, substituted or unsubstituted thiophene, substituted or unsubstituted tetrahydrofuran, substituted or unsubstituted tetrahydrothiophene, substituted or unsubstituted benzimidazole, substituted or unsubstituted benzoxazole, or substituted or unsubstituted benzothiazole.

In groups including heterocyclyl groups, the heterocyclyl may be attached in various ways. For example, in the $-OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) group, the heterocyclyl group may be bonded to a methylene carbon of the $-OCH_2(CH_2)_q$ group of the $-OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) through various ring members. By way of non-limiting example, where q is 1 and the heterocyclyl group is tetrahydrofuran, the group could be represented by the formula $-OCH_2CH_2$(tetrahydrofuranyl) which corresponds to the following two structures:

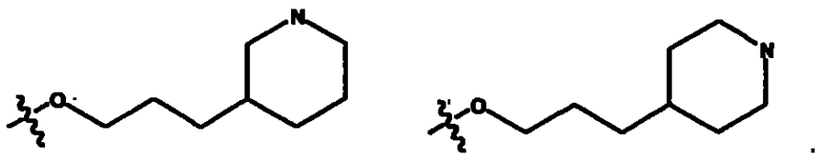


III IV

where structure III represents the group that can be referred to as the –OCH_2CH_2(2-tetrahydrofuranyl) group and structure IV represents the group that can be referred to as the –OCH_2CH_2(3-tetrahydrofuranyl) group. When the heterocyclyl group is a N-containing heterocycle, such as, but not limited to piperidine, piperazine, morpholine, or pyrrolidine, the heterocycle can be bonded to the methylene carbon through a ring carbon atom or through a nitrogen atom in the ring of the N-containing heterocycle. Both of these are preferred. Where the heterocyclyl group is a piperidine and q is 2 for an –$OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) group, the following structures are possible and preferred:

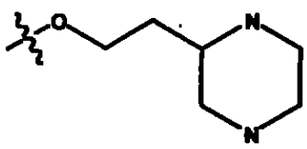


V VI

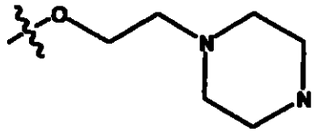


VII VIII

Structure V is an example of a –$O(CH_2)_3$(N-piperidinyl) or –$O(CH_2)_3$(1-piperidinyl) group. Structure VI is an example of a –$O(CH_2)_3$-(2-piperidinyl) group. Structure VII is an example of a –$O(CH_2)_3$(3-piperidinyl) group. Structure VIII is an example of a -$O(CH_2)_3$(4-piperidinyl) group. Where the heterocyclyl group is a piperazine and q is 1 for an –$OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) group, the following structures are possible and preferred:

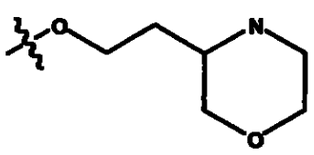


IX

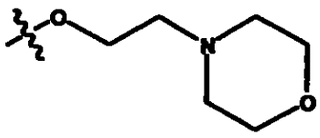


X

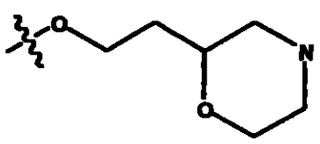
Structure IX is an example of a $-O(CH_2)_2$(2-piperazinyl) group, and structure X is an example of a $-O(CH_2)_2$(1-piperazinyl) or $-O(CH_2)_2$(N-piperazinyl)group. Where the heterocyclyl group is a morpholine and q is 1 for an $-OCH_2(CH_2)_q$(heterocyclyl) group, the following structures are possible and preferred:



XI



XII



XIII

Structure XI is an example of a $-O(CH_2)_2$(3-morpholinyl) group, structure XII is an example of a $-O(CH_2)_2$(4-morpholinyl) or $-O(CH_2)_2$(N-morpholinyl) group, and structure XIII is an example of a $-O(CH_2)_2$(2-morpholinyl) group. It will be observed that where the group is a pyrrolidine, and q is 1, the structures available include $-O(CH_2)_2$(1-pyrrolidinyl) or $-O(CH_2)_2$(N-pyrrolidinyl), $-O(CH_2)_2$(2-pyrrolidinyl), and $-O(CH_2)_2$(3-pyrrolidinyl).

Yet other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those where at least one of R^5, R^6, R^7, and R^8 is a substituted or unsubstituted heterocyclyl group, more specifically a substituted or unsubstituted heterocyclyl group comprising at least one O or N atom, still more particularly a substituted or unsubstituted heterocyclyl group selected from morpholine, piperazine, piperidine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyrrolidine, pyrazole, pyrrole, thiomorpholine, thiomorpholine in which the S atom of the

thiomorpholine group is bonded to one or more O atoms, homopiperazine, benzimidazole, oxazolidin-2-one, pyrrolidin-2-one, imidazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, thiophene, furan, pyran, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, or pyridine.

Other preferred compounds of the first, second, third, and fourth groups include those in which at least one of R^{19} or R^{21} is selected from substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, including: $-CH_2(CH_2)_pNH_2$ groups, $-CH_2(CH_2)_pNH(alkyl)$ groups, $-CH_2(CH_2)_pNH(aryl)$ groups, $-CH_2(CH_2)_pN(alkyl)_2$ groups, $-CH_2(CH_2)_pN(aryl)_2$ groups, $-CH_2(CH_2)_pN(alkyl)(aryl)$ groups, or $-CH_2(CH_2)_p(heterocyclyl)$ groups, wherein p is an integer ranging from 0 to 4 and the heterocyclyl group of the $-CH_2(CH_2)_p(heterocyclyl)$ group is a N-containing heterocycle selected from substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted pyrrolidine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted pyrrole, substituted or unsubstituted imidazole, substituted or unsubstituted pyrazole, substituted or unsubstituted 1,2,3-triazole, substituted or unsubstituted 1,2,4-triazole, substituted or unsubstituted tetrazole, substituted or unsubstituted thiomorpholine, substituted or unsubstituted homopiperazine, substituted or unsubstituted oxazolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyrrolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyridine, substituted or unsubstituted oxazole, substituted or unsubstituted isoxazole, substituted or unsubstituted thiazole, substituted or unsubstituted isothiazole, substituted or unsubstituted benzimidazole, substituted or unsubstituted benzoxazole, or substituted or unsubstituted benzothiazole.

Still further preferred compounds according to the first, second, third, and fourth groups include those in which R^{25} is selected from substituted or

unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, $-NH_2$, $-NH(alkyl)$ groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-NH(aryl)$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, $-N(alkyl)(aryl)$ groups, $-NH(heterocyclyl)$ groups, $-N(heterocyclyl)(alkyl)$ groups, $-N(heterocyclyl)(aryl)$ groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, or N-containing heterocycles. In such compounds, the N-containing heterocycles are bonded to the carbonyl carbon of the $-C(=O)-R^{25}$ group through either a nitrogen atom or a carbon atom in the rings of the N-containing heterocycles. In more preferred such compounds that are provided, the N-containing heterocycle of the R^{25} group is selected from substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted pyrrolidine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted pyrrole, substituted or unsubstituted imidazole, substituted or unsubstituted pyrazole, substituted or unsubstituted 1,2,3-triazole, substituted or unsubstituted 1,2,4-triazole, substituted or unsubstituted tetrazole, substituted or unsubstituted thiomorpholine, substituted or unsubstituted homopiperazine, substituted or unsubstituted oxazolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyrrolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyridine, substituted or unsubstituted oxazole, substituted or unsubstituted isoxazole, substituted or unsubstituted thiazole, substituted or unsubstituted isothiazole, substituted or unsubstituted benzimidazole, substituted or unsubstituted benzoxazole, or substituted or unsubstituted benzothiazole.

Preferred compounds according to the first, third, and fourth groups of compounds are also those where R^9 is H.

Preferred compounds of the fourth group of compounds include those where R^1 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is selected from substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups,

52

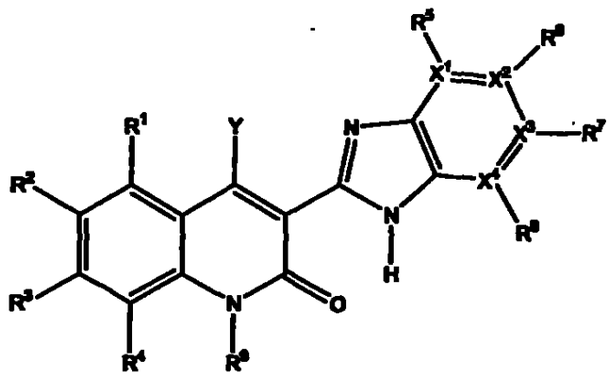
substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, or substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups.

The invention provides a method of treating cancer, comprising administering to a patient a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer along with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The compound of formula I may be selected from one of four groups or embodiments of the groups.

The invention also provides the use of a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The compound of formula I may be selected from one of four groups or embodiments of the groups.

The invention also provides medicaments that include a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer and an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The invention further provides for the use of such medicaments. The compound of formula I may be selected from any of four groups or embodiments of the groups.

Other particularly preferred inhibitors of VEGF-RTK are compounds having the structure II, tautomers of the compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutically acceptable salts of the tautomers. Structure II has the following formula:



II

In compounds having structure II, Y is selected from H, -OH, -OR^{10} groups, -SH, -SR^{11} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, -C(=O)-R^{14} groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted aralkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups.

In preferred compounds of structure II, Y is selected from H, -OH, -OR^{9} groups, or -$NR^{11}R^{12}$ groups. More preferably, Y is a -$NR^{11}R^{12}$ group. Still more preferably, Y is a -$NR^{11}R^{12}$ group and both R^{11} and R^{12} are hydrogen. In other preferred compounds having the structure II, Y is selected from -$N(CH_3)_2$, -$NH(CH_3)$, -$NH(CH_2CH_3)$, -$N(CH_2CH_3)_2$, -NH(aryl) groups, -$N(aryl)_2$ groups, -$NHNH_2$, -$NHN(CH_3)_2$, -$N(CH_3)NH(CH_3)$, -$NH(CH_2)_mNH_2$ groups, -$NH(CH_2)_mNH(alkyl)$ groups, -$NH(CH_2)_mN(alkyl)_2$ groups, -$N(alkyl)(CH_2)_mNH_2$ groups, -$N(alkyl)(CH_2)_mNH(alkyl)$ groups, -$N(alkyl)(CH_2)_mN(alkyl)_2$ groups,

-NH(CH$_2$)$_m$(heterocyclyl) groups, -N(alkyl)[(CH$_2$)$_m$(heterocyclyl)] groups, -NH(CH$_2$)$_m$OH groups, -NH(CH$_2$)$_m$OCH$_3$ groups, -NHCH$_2$CH(NH$_2$)CH(CH$_3$)$_2$, -NH(2-aminocyclohexyl), -NH(cyclohexyl), -NHOCH$_3$, -NH(N-morpholinyl), -NH(quinuclidyl), especially –NH(quinuclid-3-yl), and groups where R^{11} and R^{12} join to form a substituted or unsubstituted saturated 5 or 6 membered N-containing ring, where m is 2, 3, or 4 and n is 0, 1, 2, or 3. Still more preferred compounds of this type are those in which Y is selected from -NH(5-benzimidazolyl), -NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$, -NH(CH$_2$)$_2$OH, -NH(CH$_2$)(4-imidazolyl), -NH(CH$_2$)(3-imidazolyl), -NH(CH$_2$)(4-pyridyl), -NH(CH$_2$)(2-pyridyl), -NH(CH$_2$)(3-pyridyl), -NH(CH$_2$)(2-tetrahydrofuranyl), -NH(CH$_2$)(4-piperidinyl), -NH(CH$_2$)(3-piperidinyl), -NH(CH$_2$)$_2$[2-(N-methyl-pyrrolidinyl)], -NH(CH$_2$)$_2$(2-pyrrolidinyl), -NH(CH$_2$)[2-(N-methylpyrrolidinyl)], –NH(CH$_2$)(2-pyrrolidinyl), -NH(3-piperidinyl), or -NH(3-pyrrolidinyl).

In compounds of structure II, X^1, X^2, X^3, and X^4 are selected from C or N and at least one of X^1, X^2, X^3, and X^4 is N. In some preferred compounds of structure II, X^1 is N, R^5 is absent or H, and X^2, X^3, and X^4 are all C. In other preferred compounds of structure II, X^2 is N, R^6 is absent or H, and X^1, X^3, and X^4 are C. In other preferred compounds of structure II, X^3 is N, R^7 is absent or H, and X^1, X^2, and X^4 are all C. In still other preferred compounds of structure II, X^4 is N, R^8 is absent or H, and X^1, X^2, and X^3 are all C.

In compounds of structure II, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from H, Cl, Br, F, I, -NO$_2$, -CN, -OH, -OR^{15} groups, -NR^{16}R^{17} groups, -C(=O)R^{18} groups, -SH, -SR^{19} groups, -S(=O)R^{20} groups, S(=O)$_2$R^{21} groups, substituted or unsubstituted amidinyl groups, substituted or unsubstituted guanidinyl groups, substituted or unsubstituted primary, secondary, or tertiary alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups,

substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups. In compounds of structure II, R^5 is absent or is H if X^1 is N, R^6 is absent or is H if X^2 is N, R^7 is absent or is H if X^3 is N, and R^8 is absent or is H if X^4 is N.

Some preferred compounds have the structure II where at least one of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, or R^8 is a substituted or unsubstituted heterocyclyl group, and, in more particular embodiments, a substituted or unsubstituted heterocyclyl group selected from morpholine, piperazine, piperidine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyrrolidine, pyrazole, pyrrole, thiomorpholine, homopiperazine, benzimidazole, oxazolidin-2-one, pyrrolidin-2-one, imidazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, thiophene, furan, pyran, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, and pyridine.

Still other preferred compounds having structure II are those in which R^1, R^2, R^3, and R^4 are H. In some preferred embodiments, R^1 is selected from H, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkyl-, heterocyclyl-, or aryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkyl- or aryl-aminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkoxy groups, or substituted or unsubstituted diarylaminoalkoxy groups. In other preferred compounds, R^1 is selected from F, Cl, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups,

54

substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkyl-, heterocyclyl-, or aryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkoxy groups, or substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkoxy groups. Particular examples include: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2$(N-morpholinyl), -N-morpholinyl, -N-cis-dimethylmorpholinyl, -N-(4-alkyl)piperazinyl, $-OCH_2CH_2N(alkyl)_2$ groups, $-OCH_2CH_2NH$(alkyl) groups, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH$(aryl) groups, $-OCH_2CH_2N(aryl)_2$ groups, alkoxy groups, $-OCH_2CH_2N$(alkyl)(aryl) groups, -O(4-piperidinyl), -O[4-(1-alkyl)piperidinyl] groups, -O[3-(1-alkyl)piperidinyl] groups, -O[3-quinuclidinyl], $-OCH_2$(2-pyridyl), $-OCH_2$(4-pyridyl), -O(3-pyrrolidinyl), -O[3-(1-alkyl)pyrrolidinyl], or other –O(heterocyclyl) groups not listed in this paragraph.

In other compounds having the structure II, R^2 is selected from F, Cl, $-NO_2$, $-OCH_3$, -N-morpholinyl, -N-cis-dialkylmorpholinyl, -N-(4-alkyl)piperazinyl, or $-OCH_2$(2-pyridyl). In yet other compounds having the structure II, R^2 is selected from H, F, Cl, $-NO_2$, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups. Yet other preferred compounds having the structure II include those where R^2 is selected from F, Cl, $-NO_2$, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted alkyl-, heterocycyl-, and aryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkyl- and diaryl-aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkyl- and aryl-aminoalkoxy groups, substituted or unsubstituted dialkyl- and diaryl-aminoalkoxy groups, or substituted or unsubstituted alkylarylaminoalkoxy groups.

substituted or unsubstituted dialkylamino groups, substituted or unsubstituted diarylamino groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups. R^{12} and R^{13} may join together to form a 5 to 7 membered saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted N-containing ring.

In compounds of structure II, R^{14} is selected from H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, or -N(aryl)(heterocyclyl) groups.

In compounds of structure II, R^{15} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or

unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups.

In compounds of structure II, R^{16} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclyl groups whereas R^{17} is selected from H, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (aryl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-Oheterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted or unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted or unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, or $-NH_2$ groups. R^{16} and R^{17} may join together to form a 5 to 7 membered saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted N-containing ring.

Finally, in compounds of structure II, R^{18}, R^{20}, and R^{21} may be the same or different and are independently selected from H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, -OH, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted aryloxy groups, substituted or unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, or –N(aryl)O-aryl groups.

Compounds having the structure II may include those in which R^{18} is selected from substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted aryl groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -NH(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, or N-containing heterocycles, and the N-containing heterocycles are bonded to the carbonyl carbon of the $–C(=O)-R^{18}$ group through either a nitrogen atom or a carbon atom in the rings of the N-containing heterocycles. In still more preferred compounds in which R^{18} is a N-containing heterocycle, the N-containing heterocycle of the R^{18} group is selected from substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted pyrrolidine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted pyrrole, substituted or unsubstituted imidazole, substituted or unsubstituted pyrazole, substituted or unsubstituted 1,2,3-triazole, substituted or unsubstituted 1,2,4-triazole, substituted or unsubstituted tetrazole, substituted or unsubstituted thiomorpholine, substituted or unsubstituted homopiperazine, substituted or unsubstituted oxazolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyrrolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyridine, substituted or unsubstituted oxazole, substituted or unsubstituted isoxazole, substituted or unsubstituted thiazole, substituted or unsubstituted isothiazole, substituted or unsubstituted benzimidazole, substituted or unsubstituted benzoxazole, or substituted or unsubstituted benzothiazole.

Other preferred compounds having structure II are provided in which R^{15} or R^{17} is selected from substituted or unsubstituted aminoalkyl groups, substituted or unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted or unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, or substituted or unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups including: $-CH_2(CH_2)_pNH_2$ groups, $-CH_2(CH_2)_pNH(alkyl)$ groups, $-CH_2(CH_2)_pNH(aryl)$ groups, $-CH_2(CH_2)_pN(alkyl)_2$ groups, $-CH_2(CH_2)_pN(aryl)_2$ groups, $-CH_2(CH_2)_pN(alkyl)(aryl)$ groups, or $-CH_2(CH_2)_p$(heterocyclyl) groups, where p is an integer ranging from 0 to 4 and the heterocyclyl group of the $-CH_2(CH_2)_p$(heterocyclyl) group is a N-containing heterocycle selected from substituted or unsubstituted morpholine, substituted or unsubstituted pyrrolidine, substituted or unsubstituted piperazine, substituted or unsubstituted piperidine, substituted or unsubstituted pyrrole, substituted or unsubstituted imidazole, substituted or unsubstituted pyrazole, substituted or unsubstituted 1,2,3-triazole, substituted or unsubstituted 1,2,4-triazole, substituted or unsubstituted tetrazole, substituted or unsubstituted thiomorpholine, substituted or unsubstituted homopiperazine, substituted or unsubstituted oxazolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyrrolidin-2-one, substituted or unsubstituted pyridine, substituted or unsubstituted oxazole, substituted or unsubstituted isoxazole, substituted or unsubstituted thiazole, substituted or unsubstituted isothiazole, substituted or unsubstituted benzimidazole, substituted or unsubstituted benzoxazole, or substituted or unsubstituted benzothiazole.

The invention also provides a method of treating cancer, comprising administering to a patient a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer along with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11.

The invention also provides the use of a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a

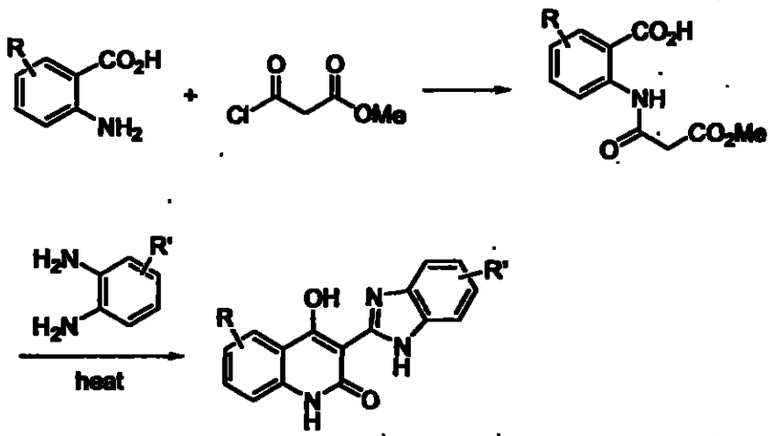
pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11.

The invention also provides medicaments that include a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer and an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11. The invention further provides for the use of such medicaments.

Compounds of structure I are readily synthesized from simple starting molecules as shown in the following Examples. Compounds of structure I may generally be prepared using benzene substituted with nitrile or carboxylic acid groups in addition to other optional groups.

Compounds of structure I may be synthesized from simple starting molecules as shown in Schemes 1-4 and exemplified in the Examples. As shown in Scheme 1, compounds of structure I may generally be prepared using aromatic compounds substituted with amines and carboxylic acid groups.

Scheme 1.

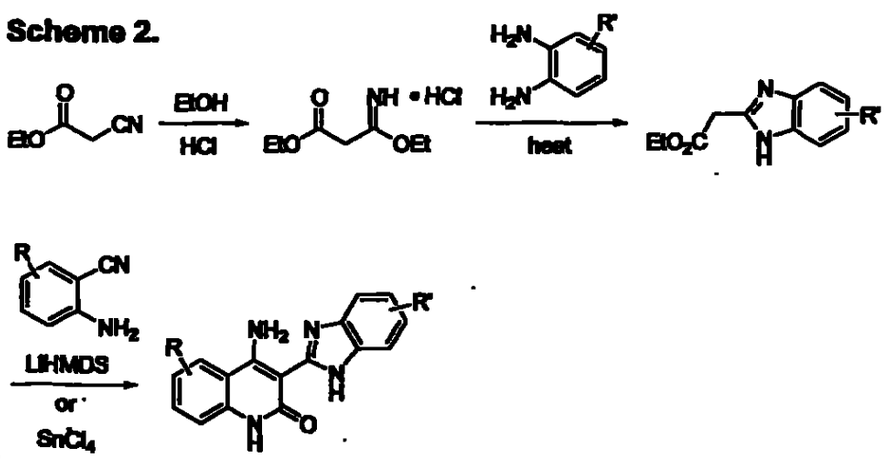


As shown in Scheme 1, a substituted aromatic compound such as a substituted or unsubstituted 2-aminobenzoic acid may be reacted with an acyl halide such as methyl 2-(chlorocarbonyl)acetate to produce an amide that will react with a substituted or unsubstituted 1,2-diaminobenzene. The resulting product is a 4-

hydroxy-substituted compound of structure I. One skilled in the art will recognize that the procedure set forth in Scheme 1 may be modified to produce various compounds.

A method for preparing 4-amino substituted compounds of structure I is shown in Scheme 2. As shown in Scheme 2, aromatic compounds substituted with amine and nitrile groups may be used to synthesize 4-amino substituted compounds of structure I. A compound such as ethyl 2-cyanoacetate may be reacted with ethanol to produce ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride. Subsequent reaction with a substituted or unsubstituted 1,2-phenylenediamine provides substituted or unsubstituted ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetate. Reaction of a substituted or unsubstituted ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetate with an aromatic compound having an amine and nitrile group such as substituted or unsubstituted 2-aminobenzonitrile with a base such as lithium bis(trimethylsilyl)amide or a Lewis acid such as tin tetrachloride provides the substituted or unsubstituted 4-amino substituted compound of structure I.

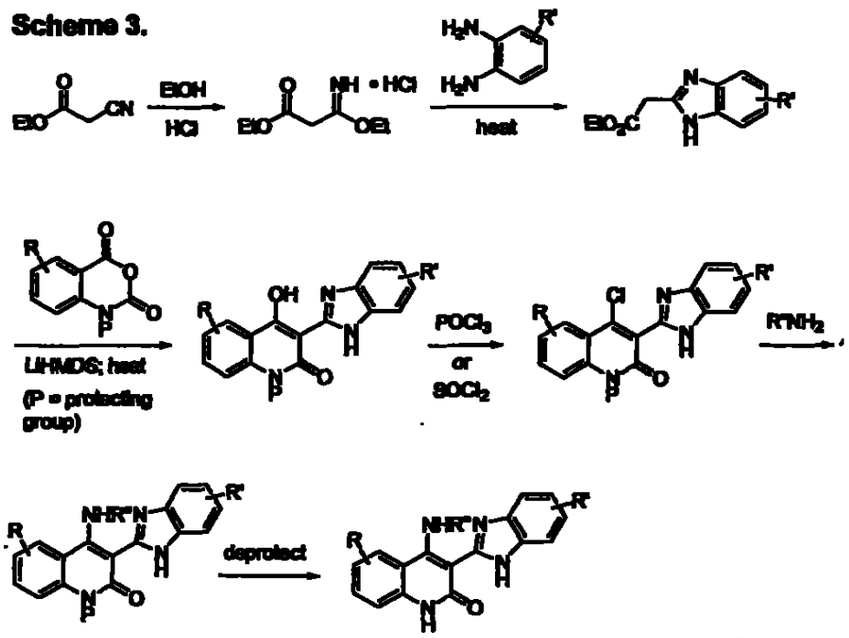
Scheme 2.



Scheme 3 illustrates a general synthetic route that allows for the synthesis of 4-dialkylamino and 4-alkylamino compounds of structure I. An inspection of Scheme 3 shows that 4-hydroxy substituted compounds of structure I may be converted into the 4-chloro derivative by reaction with phosphorous oxychloride or thionyl chloride. The 4-chloro derivative may then be reacted with an alkylamine or dialkylamine to produce the corresponding 4-alkylamino or 4-

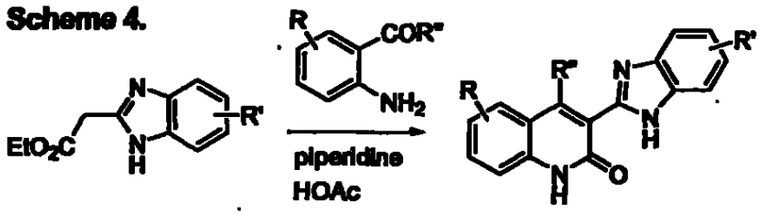
dialkylamino derivative. Deprotection affords the final 4-alkylamino or 4-dialkylamino compounds of structure I. Other groups that may be reacted with the 4-chloro derivative in this manner include, but are not limited to, ROH, RSH, and CuCN.

Scheme 3.



As shown in Scheme 4, the synthesis of compounds of structure I having a H, alkyl group, aryl group, or heterocyclyl group in the 4-position may be accomplished using a substituted or unsubstituted 2-benzimidazol-2-ylacetate prepared as shown in Schemes 2 and 3.

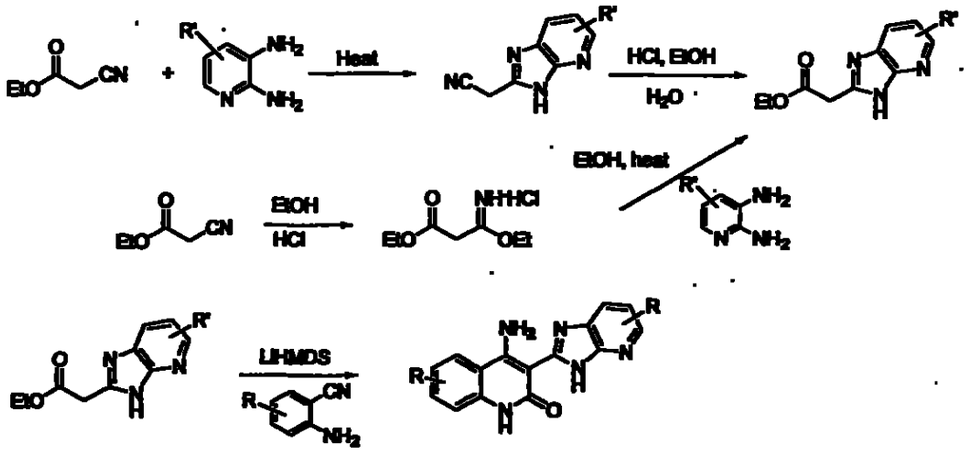
Scheme 4.



R" = H, alkyl
aryl, heterocyclyl

Heteroaromatic diamines may be used as precursors of compounds of structure II. The synthesis of compounds of structure II where Y= NH_2 is depicted in Scheme 5.

Scheme 5.



A compound such as ethyl cyanoacetate may be condensed with a substituted or unsubstituted heterocycle containing two ortho amino groups such as substituted or unsubstituted 1,2-diaminopyridine to obtain a substituted or unsubstituted 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylethanenitrile, which may subsequently be hydrolyzed in acidic medium to provide a substituted or unsubstituted ethyl 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylacetate. As an alternate route, a substituted or unsubstituted ethyl 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylacetate may be obtained from a compound such as the hydrochloride salt of 3-ethoxy-3-iminopropanoate and a substituted or unsubtituted 1,2-diaminopyridine. Reaction of a substituted or unsubstituted ethyl 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylacetates with an aromatic compound having an amine and nitrile group such as substituted or unsubstituted 2-aminobenzonitrile with a base such as lithium bis(trimethylsilyl)amide provides the substituted or unsubstituted compound of structure II.

The instant invention also provides for compositions which may be prepared by mixing one or more compounds of the instant invention, or pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof, with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, diluents or the like, to treat or ameliorate a variety of disorders related to the activity of VEGF-RTK, more particularly angiogenesis associated with cancer. A therapeutically effective dose further refers to that amount of one or more compounds of the instant invention sufficient to result

in amelioration of symptoms of the disorder. The pharmaceutical compositions of the instant invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, emulsifying or levigating processes, among others. The compositions can be in the form of, for example, granules, powders, tablets, capsules, syrup, suppositories, injections, emulsions, elixirs, suspensions or solutions. The instant compositions can be formulated for various routes of administration, for example, by oral administration, by transmucosal administration, by rectal administration, or subcutaneous administration as well as intrathecal, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular or intraventricular injection. The compound or compounds of the instant invention can also be administered in a local rather than a systemic fashion, such as injection as a sustained release formulation. The following dosage forms are given by way of example and should not be construed as limiting the instant invention.

For oral, buccal, and sublingual administration, powders, suspensions, granules, tablets, pills, capsules, gelcaps, and caplets are acceptable as solid dosage forms. These can be prepared, for example, by mixing one or more compounds of the instant invention, or pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof, with at least one additive or excipient such as a starch or other additive. Suitable additives or excipients are sucrose, lactose, cellulose sugar, mannitol, maltitol, dextran, sorbitol, starch, agar, alginates, chitins, chitosans, pectins, tragacanth gum, gum arabic, gelatins, collagens, casein, albumin, synthetic or semi-synthetic polymers or glycerides, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, and/or polyvinylpyrrolidone . Optionally, oral dosage forms can contain other ingredients to aid in administration, such as an inactive diluent, or lubricants such as magnesium stearate, or preservatives such as paraben or sorbic acid, or anti-oxidants such as ascorbic acid, tocopherol or cysteine, a disintegrating agent, binders, thickeners, buffers, sweeteners, flavoring agents or perfuming agents. Additionally, dyestuffs or pigments may be added for identification. Tablets and pills may be further treated with suitable coating materials known in the art.

Liquid dosage forms for oral administration may be in the form of pharmaceutically acceptable emulsions, syrups, elixirs, suspensions, slurries and solutions, which may contain an inactive diluent, such as water. Pharmaceutical formulations may be prepared as liquid suspensions or solutions using a sterile liquid, such as, but not limited to, an oil, water, an alcohol, and combinations of these. Pharmaceutically suitable surfactants, suspending agents, emulsifying agents, may be added for oral or parenteral administration.

As noted above, suspensions may include oils. Such oil include, but are not limited to, peanut oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil and olive oil. Suspension preparation may also contain esters of fatty acids such as ethyl oleate, isopropyl myristate, fatty acid glycerides and acetylated fatty acid glycerides. Suspension formulations may include alcohols, such as, but not limited to, ethanol, isopropyl alcohol, hexadecyl alcohol, glycerol and propylene glycol. Ethers, such as but not limited to, poly(ethyleneglycol), petroleum hydrocarbons such as mineral oil and petrolatum; and water may also be used in suspension formulations.

For nasal administration, the pharmaceutical formulations may be a spray or aerosol containing and appropriate solvents and optionally other compounds such as, but not limited to, stabilizers, antimicrobial agents, antioxidants, pH modifiers, surfactants, bioavailability modifiers and combinations of these. A propellant for an aerosol formulation may include compressed air, nitrogen, carbon dioxide, or a hydrocarbon based low boiling solvent. The compound or compounds of the instant invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from a nebulizer or the like.

Injectable dosage forms generally include aqueous suspensions or oil suspensions which may be prepared using a suitable dispersant or wetting agent and a suspending agent. Injectable forms may be in solution phase or in the form of a suspension, which is prepared with a solvent or diluent. Acceptable solvents or vehicles include sterilized water, Ringer's solution, or an isotonic aqueous saline solution. Alternatively, sterile oils may be employed as solvents or suspending

agents. Preferably, the oil or fatty acid is non-volatile, including natural or synthetic oils, fatty acids, mono-, di- or tri-glycerides.

For injection, the pharmaceutical formulation may be a powder suitable for reconstitution with an appropriate solution as described above. Examples of these include, but are not limited to, freeze dried, rotary dried or spray dried powders, amorphous powders, granules, precipitates, or particulates. For injection, the formulations may optionally contain stabilizers, pH modifiers, surfactants, bioavailability modifiers and combinations of these. The compounds may be formulated for parenteral administration by injection such as by bolus injection or continuous infusion. A unit dosage form for injection may be in ampoules or in multi-dose containers.

For rectal administration, the pharmaceutical formulations may be in the form of a suppository, an ointment, an enema, a tablet or a cream for release of compound in the intestines, sigmoid flexure and/or rectum. Rectal suppositories are prepared by mixing one or more compounds of the instant invention, or pharmaceutically acceptable salts or tautomers of the compound, with acceptable vehicles, for example, cocoa butter or polyethylene glycol, which is present in a solid phase at normal storing temperatures, and present in a liquid phase at those temperatures suitable to release a drug inside the body, such as in the rectum. Oils may also be employed in the preparation of formulations of the soft gelatin type and suppositories. Water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions, and glycerols may be employed in the preparation of suspension formulations which may also contain suspending agents such as pectins, carbomers, methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or carboxymethyl cellulose, as well as buffers and preservatives.

Besides those representative dosage forms described above, pharmaceutically acceptable excipients and carries are generally known to those skilled in the art and are thus included in the instant invention. Such excipients and

carriers are described, for example, in "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), which is incorporated herein by reference.

The formulations of the invention may be designed for to be short-acting, fast-releasing, long-acting, and sustained-releasing as described below. Thus, the pharmaceutical formulations may also be formulated for controlled release or for slow release.

The instant compositions may also comprise, for example, micelles or liposomes, or some other encapsulated form, or may be administered in an extended release form to provide a prolonged storage and/or delivery effect. Therefore, the pharmaceutical formulations may be compressed into pellets or cylinders and implanted intramuscularly or subcutaneously as depot injections or as implants such as stents. Such implants may employ known inert materials such as silicones and biodegradable polymers.

Specific dosages may be adjusted depending on conditions of disease, the age, body weight, general health conditions, sex, and diet of the subject, dose intervals, administration routes, excretion rate, and combinations of drugs. Any of the above dosage forms containing effective amounts are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention.

A therapeutically effective dose may vary depending upon the route of administration and dosage form. The preferred compound or compounds of the instant invention is a formulation that exhibits a high therapeutic index. The therapeutic index is the dose ratio between toxic and therapeutic effects which can be expressed as the ratio between LD_{50} and ED_{50}. The LD_{50} is the dose lethal to 50% of the population and the ED_{50} is the dose therapeutically effective in 50% of the population. The LD_{50} and ED_{50} are determined by standard pharmaceutical procedures in animal cell cultures or experimental animals.

"Treating" within the context of the instant invention, means an alleviation of symptoms associated with a disorder or disease, or halt of further

progression or worsening of those symptoms, or prevention or prophylaxis of the disease or disorder. For example, within the context of treating patients in need of an inhibitor of VEGF-RTK, successful treatment may include a reduction in the proliferation of capillaries feeding a tumor or diseased tissue, an alleviation of symptoms related to a cancerous growth or tumor, proliferation of capillaries, or diseased tissue, a halting in capillary proliferation, or a halting in the progression of a disease such as cancer or in the growth of cancerous cells. Treatment may also include administering the pharmaceutical formulations of the present invention in combination with other therapies. For example, the compounds and pharmaceutical formulations of the present invention may be administered before, during, or after surgical procedure and/or radiation therapy. The compounds of the invention can also be administered in conjunction with other anti-cancer drugs including those used in antisense and gene therapy. For example, the compounds of the invention can be administered in conjunction with anti-cancer drugs such as 5-FU and/or CPT-11. Synergistic effects were observed when 5-FU and/or CPT-11 were administered along with compounds of the present invention such as 4-amino-3-{5-[(3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one.

A method of treating a patient in need of an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase includes administering an effective amount of a pharmaceutical formulation according to the invention to a patient in need thereof.

A method for inhibiting tumor growth in a patient includes administering an effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient having a tumor.

A method for inhibiting the proliferation of capillaries in a patient includes administering an effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to a patient in need.

A method of preparing pharmaceutical formulations includes mixing any of the above-described compounds with a pharmaceutically acceptable carrier and water or an aqueous solution.

The present invention, thus generally described, will be understood more readily by reference to the following examples, which are provided by way of illustration and are not intended to be limiting of the present invention.

EXAMPLES

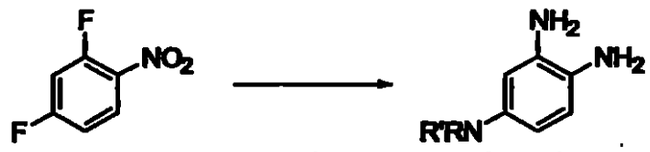
The following abbreviations are used in the Examples:

ATP:	Adenosine triphosphate
BSA:	Bovine Serum Albumin
DMA:	*N,N*-Dimethylacetamide
DMF:	*N,N*-Dimethylformamide
dppf:	1,1'(diphenylphosphino)ferrocene
DTT:	DL-Dithiothreitol
EDTA:	Ethylene diamine tetraacetic acid
EtOAc:	Ethyl acetate
EtOH:	Ethanol
HBTU:	O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
IC_{50} value:	The concentration of an inhibitor that causes a 50 % reduction in a measured activity.
LiHMDS:	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
MeOH:	Methanol
NMP:	N-methylpyrrolidone
THF:	Tetrahydrofuran

The compounds were named using Nomenclator (v. 3.0 & v. 5.0) from ChemInovation Software, Inc. and ACD/Name v. 4.53.

The various aryl diamine starting materials used to synthesize benzimidazole acetates may be obtained from commercial sources, prepared by methods know to one of skill in the art, or prepared by the following general Methods 1-15.

Method 1

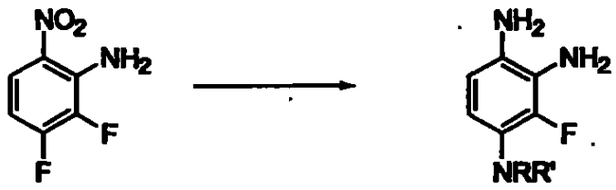


2,4-Difluoronitrobenzene (1.0 eq) was placed in a dry round-bottomed flask equipped with a dry ice condenser charged with acetone and dry ice. Ammonia was condensed into the flask and the resulting solution was stirred at reflux for 7 hours. A yellow precipitate formed within 1 hour. After 7 hours, the condenser was removed and the liquid ammonia was allowed to evaporate over several hours. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (85:15 hexanes:ethyl acetate, product at $R_f = 0.32$, contaminant at $R_f = 0.51$); GC/MS m/z 156.1 (M+), R_t 11.16 minutes.

The resulting 5-fluoro-2-nitrophenylamine (1.0 eq) and an amine (1.1 eq) e.g. N-methyl piperazine, were dissolved in NMP and triethylamine (2.0 eq) was added. The reaction mixture was heated at 100°C for 3 hours. The solution was then cooled to room temperature and diluted with water. The resulting precipitate was filtered and dried under vacuum to provide the 2-nitro-diamino product. Alternatively, the same product may be obtained from commercially available 5-chloro-2-nitrophenylamine under identical conditions except heating at 130°C for 1-2 days. In some examples, the displacement on either 5-fluoro-2-nitrophenylamine or 5-chloro-2-nitrophenylamine can be conducted in neat amine (5 eq) at 100°C or 130 °C, respectively. The product is isolated in an identical manner. LC/MS m/z 237.1 (MH+), R_t 1.304 minutes.

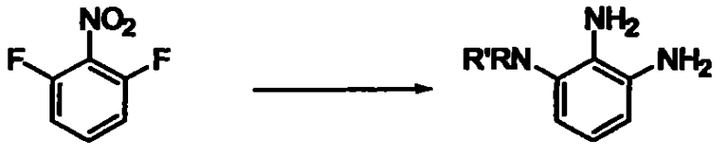
The nitroamine (1.0 eq) and 10% Pd/C (0.1 eq) was suspended in anhydrous ethanol at room temperature. The reaction flask was evacuated and subsequently filled with H_2. The resulting mixture was then stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The resulting solution was filtered through Celite and concentrated under vacuum to provide the crude product which was used without further purification.

Method 2



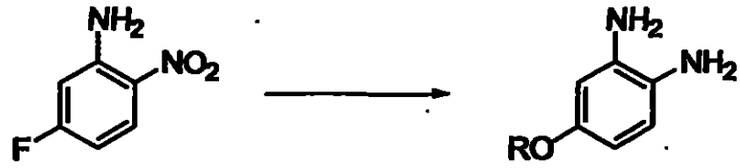
A round-bottom flask was charged with 2,3-difluoro-6-nitrophenylamine (1 eq) and enough NMP to make a viscous slurry. An amine (5 eq), e.g. N-methyl piperazine, was added and the solution was heated at 100°C. After 2 hours, the solution was cooled and poured into water. A bright yellow solid formed which was filtered and dried. The nitroamine was reduced as in Method 1 to provide the crude product which was used without further purification. LC/MS *m/z* 225.1 (MH+), R_t 0.335 minutes.

Method 3



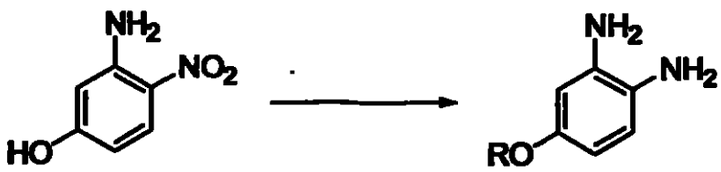
To a 0.1 M DMF solution of 1,3-difluoro-2-nitrobenzene was added EtN (2 eq) followed by an amine (1 eq), e.g. morpholine. The mixture was stirred for 18 hours and then diluted with water and extracted with ethyl acetate. LC/MS *m/z* 227.2 (MH+), R_t 2.522 minutes. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Ammonia was condensed into a bomb containing the crude product. The bomb was sealed and heated to 100°C (over 400 psi). After 72 hours the bomb was allowed to cool and the ammonia was evaporated to provide a reddish solid. The nitroamine was reduced as in Method 1 to provide the crude product which was used without further purification. LC/MS *m/z* 194.1 (MH+), R_t 1.199 minutes.

Method 4



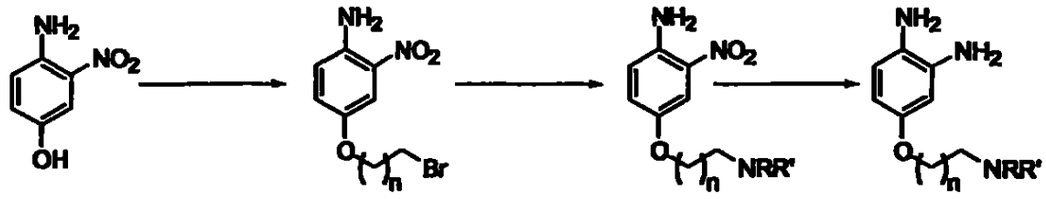
To a stirred NMP solution containing NaH (1.3 eq) was added an alcohol (1.0 eq), e.g. 2-methyloxyethanol. The resulting mixture was then stirred for 30 minutes. A slurry of 5-fluoro-2-nitrophenylamine in NMP was then added slowly. The mixture was then heated to 100°C. After 2 hours, the reaction mixture was cooled and water was added. The mixture was then filtered and the captured solid was washed with water and purified by silica gel chromatography (1:1 ethyl acetate:hexane). LC/MS *m/z* 213.2 (MH+), R_t 2.24 minutes. The nitroamine was reduced as in Method 1 to provide the crude product which was used without further purification. LC/MS *m/z* 183.1 (MH+), R_t 0.984 minutes.

Method 5



Diisopropyl azodicarboxylate (1.1 eq) was added dropwise to a stirred solution of 4-amino-3-nitrophenol (1.0 eq), triphenylphosphine (1.1 eq), and an alcohol, e.g. N-(2-hydroxyethyl)morpholine (1.0 eq), in tetrahydrofuran at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The solvent was evaporated, and the product was purified by silica gel chromatography (98:2 CH_2Cl_2:methanol) to yield 4-(2-morpholin-4-ylethoxy)-2-nitrophenylamine as a dark reddish-brown oil. LC/MS *m/z* 268.0 (MH+), R_t 1.01 minutes. The nitroamine was reduced as in Method 1 to give the crude product which was used without further purification. LC/MS *m/z* 238.3 (MH+), R_t 0.295 minutes..

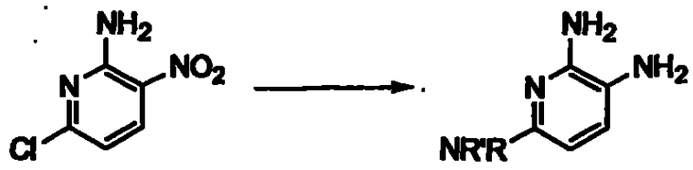
Method 6



To a flask charged with 4-amino-3-nitrophenol (1 eq), K_2CO_3 (2 eq), and 2-butanone was added an alkyl dibromide, e.g. 1,3-dibromopropane (1.5 eq). The resulting mixture was then heated at 80°C for 18 hours. After cooling, the mixture was filtered, concentrated, and diluted with water. The solution was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x) and the combined organic layers were concentrated to give a solid that was then washed with pentane. LCMS *m/z* 275.1 (MH+), R_t 2.74 minutes.

An acetonitrile solution of the bromide prepared above, an amine, e.g. pyrrolidine (5 eq), Cs_2CO_3 (2 eq) and Bu_4NI (0.1 eq) was heated at 70°C for 48 hours. The reaction mixture was cooled, filtered, and concentrated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2, washed with water, and concentrated to give the desired nitroamine, 2-nitro-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenylamine. LCMS *m/z* 266.2 (MH+), R_t 1.51 minutes. The nitroamine was reduced as in Method 1 to provide the crude product which was used without further purification.

Method 7



To a suspension of 6-chloro-3-nitropyridin-2-amine (1 eq) in acetonitrile was added an amine, e.g. morpholine (4 eq). The resulting reaction mixture was stirred at 70°C for 5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue triturated with ether to provide the desired compound as a bright yellow powder. LC/MS *m/z* 225.0 (MH+), R_t 1.79 minutes. The nitroamine

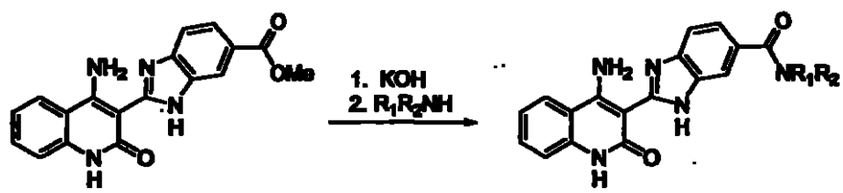
was reduced as in Method 1 to provide the crude product which was used without further purification.

Method 8:



A phenol (1 equivalent) and 5-chloro-2-nitro aniline (1 equivalent) were dissolved in DMF, and solid K_2CO_3 (2 equivalents) was added in one portion. The reaction mixture was heated at 120°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, most of the DMF was distilled off, and water was added to the residue to obtain a precipitate. The solid was dried and purified by chromatography on silicagel (2-10% MeOH/CH_2Cl_2) to afford the desired product. The nitroamine was reduced as in method 1 to give the crude product that was used without further purification.

Method 9

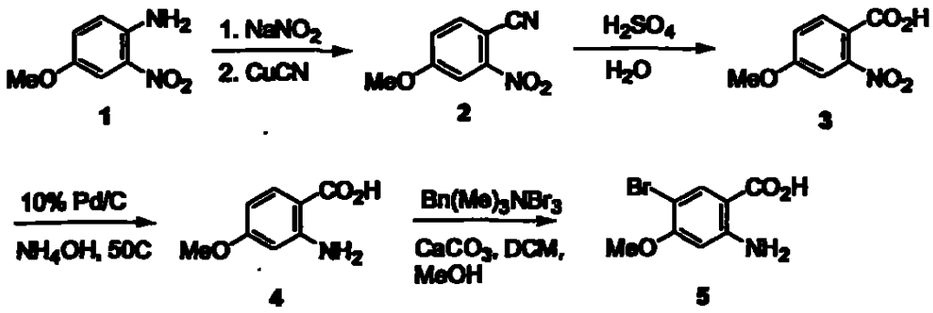


Furthermore, the introduction of substituents on the benzimidazole ring need not be limited to the early stages of the synthesis and may arise after formation of the quinolinone ring. For example, the crude methyl ester shown in the figure above was dissolved in a 1:1 mixture of EtOH and 30% aqueous KOH and stirred overnight at 70°C. The reaction mixture was then cooled and acidified with 1N HCl to give a precipitate. The solid was filtered, washed with water and dried to obtain 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxylic acid 2-(4-amino-2-oxo-3-hydroquinolyl)benzimidazole-6-carboxylic acid as a brown solid. LC/MS *m/z*: 321.1 (MH+), R_t 2.26 minutes.

A mixture of 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxylic acid (1 eq) the amine (1 eq), EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 1.2 eq), HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 1.2 eq) and triethylamine (2.5 eq) in DMF, was stirred at 23 °C for 20 h. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated. Water was added and the precipitate thus formed was filtered off and dried to afford the desired product.

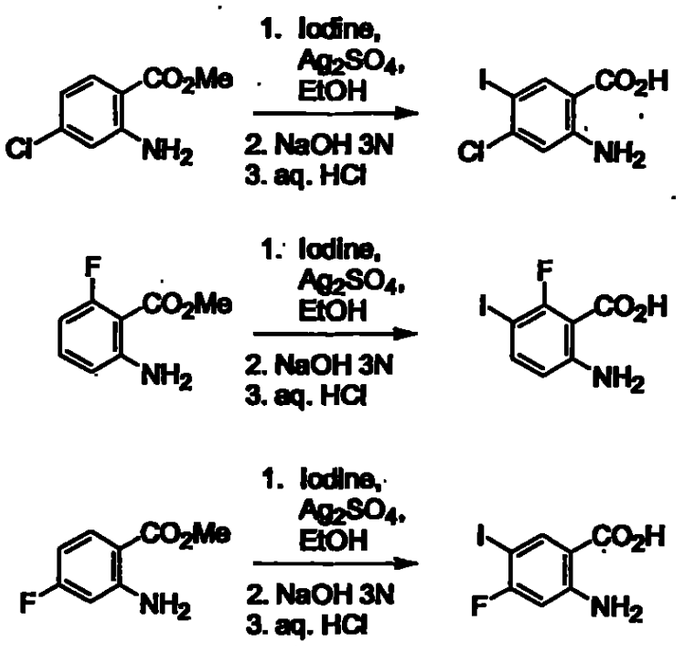
The various 2-amino benzoic acid starting materials used to synthesize isatoic anhydrides may be obtained from commercial sources, prepared by methods know to one of skill in the art, or prepared by the following general Methods 10-11. General isatoic anhydride synthesis methods are described in *J. Med. Chem.* 1981, 24 (6), 735 and *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565.

Method 10



Compounds 1-3 were made using similar procedures as found in U.S. Patent No. 4,287,341. Compound 3 was reduced using standard hydrogenation conditions of 10% Pd/C in NH_4OH at 50°C over 48 hours. The product was precipitated by neutralizing with glacial acetic acid, filtering, and washing with water and ether. Yields were about 50%. Compound 5 was prepared in a manner similar to that disclosed in U.S. Patent No. 5,716,993.

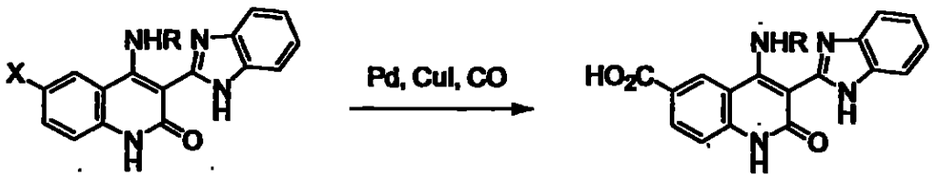
Method 11



Iodination of aniline containing compounds: Iodination was done by a similar procedure as in *J. Med. Chem.* 2001, 44, 6, 917-922. The anthranilic ester in EtOH was added to a mixture of silver sulfate (1 equivalent) and I_2 (1 equivalent). The reaction was typically done after 3 hours at room temperature. The reaction was filtered through celite and concentrated. The residue was taken up in EtOAc and washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ (3x), water (3x), brine (1x), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The crude product (~5 g) was dissolved in MeOH (60-100 ml), NaOH 6N (25 ml), and water (250 ml). The reactions were typically done after heating at 70-80°C for 4 hours. The reaction mixture was extracted with EtOAc (2x), neutralized with aqueous HCl, filtered to collect the solids, and the solid products were washed with water. The products were dried in vacuo.

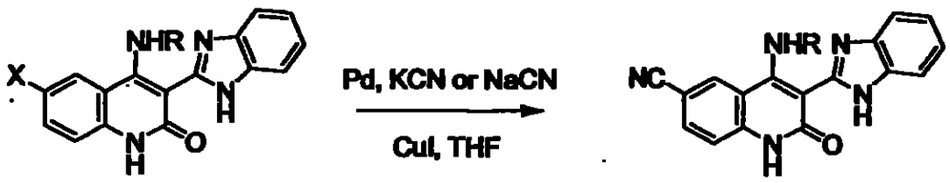
In various instances, substitutions on the quinolinone ring may also be introduced after coupling as shown in the general methods 12-15.

Method 12



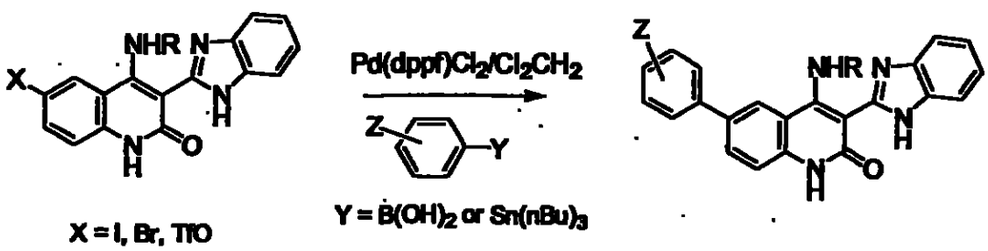
Conversion of the C-6 or C-7 halides to an acid group was accomplished using procedures in the following references - Koga, H.; et al., *Tet. Let.*, 1995, 36, 1, 87-90 and Fukuyama, T.; et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3125-3126.

Method 13



Conversion of the C-6 or C-7 halides to a cyano group was accomplished using procedures in the following reference - Anderson, B.A.; et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8224-828.

Method 14

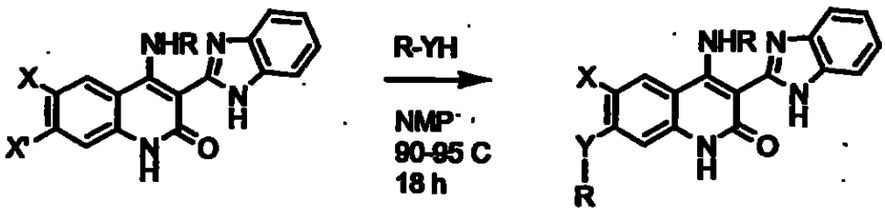


Conversion of the C-6 or C-7 halides to an aryl group was accomplished using standard Suzuki or Stille procedures such as described below.

Suzuki Method: To a 1 dram (4 ml) vial was added sequentially the quinolone (1 equivalent), boronic acid (1.2-1.5 equivalents), $Pd(dppf)Cl_2$, Cl_2CH_2 (0.2 equivalents), DMF (0.5 - 1 ml) and TEA (4 equivalents). The reaction was flushed with argon, capped and heated at 85°C for 12 hours. Once done, the reaction is cooled to room temperature, and filtered with a syringe filter disk. The clear solution is then neutralized with TFA (a couple of drops) and injected directly onto a preparative HPLC. The products are lyophilized to dryness.

Stille Method: To a 1 dram (4 ml) vial was added sequentially the quinolone (1 equivalent), tin reagent (1.8 equivalent), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot Cl_2CH_2$ (0.2 equivalents), and DMF (0.5 - 1 ml). The reaction was flushed with argon, capped and heated at 60-85°C for 4 hours. Once done, the reaction is cooled to room temperature, and filtered with a syringe filter disk. The clear solution is then neutralized with TFA (a couple of drops) and injected directly onto a preparative HPLC. The products are lyophilized to dryness.

Method 15



X, X' = F, Cl, I
Y = NH, O, S

A dihaloquinolone such as a difluoroquinolone (12-15 mg) was placed in a 1 dram (2 ml) vial. NMP (dry and pre-purged with argon for 5 minutes) was added to the vial (0.5 ml). The amine reagent (40-50 mg) was added next. If the amine was an HCl salt, the reaction was neutralized with TEA (~1.2-1.5 equivalents). The reaction was purged again with argon for about 5 seconds, and immediately capped. The reaction was typically heated in a heating block at 90-95°C for 18 hours. The reaction was followed by HPLC or LCMS. After taking samples for HPLC, the vial was purged with argon again and capped. Some

coupling partners took 24 or 48 hours to reach completion. Less nucleophilic amines like pyrrole required the addition of a strong base to reach completion. In these cases, cesium carbonate (2 equivalents based on the amine used) was added to the reaction. Once done, the reaction was cooled to room temperature, and filtered with a syringe filter disk. The clear solution was then neutralized with TFA (a couple of drops) and injected directly onto a preparative HPLC. The products were lyophilized to dryness.

Example 1

Ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetate

A solution of 1,2-phenylenediamine (1.0 eq) and ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride (1.3 eq) in ethanol was stirred at 90°C overnight. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was removed *in vacuo*. Water and CH_2Cl_2 were added to the residue. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 and the solvent removed. The solid recovered was used without purification. LC/MS *m/z* 205.2 (MH+), R_t 1.44 minutes.

5-(4-Methylpiperazinyl)-2-nitrobenzenecarbonitrile

5-Fluoro-2-nitrobenzenecarbonitrile (1.02 eq) and N-methylpiperazine (1.0 eq) were dissolved in NMP. Triethylamine (2.1 eq) was added, and the resulting solution heated at 100°C for 1 hour. The solution was cooled to room temperature and poured into H_2O. A precipitate formed which was filtered to yield the desired product as a green solid. LC/MS *m/z* 247.3 (MH+), R_t 1.46 minutes.

2-Amino-5-(4-methylpiperazinyl)benzenecarbonitrile

5-(4-Methylpiperazinyl)-2-nitrobenzenecarbonitrile (1.0 eq) was dissolved in EtOAc. The flask was purged with nitrogen, and 10% Pd/C (0.1 eq) was added. The flask was evacuated and purged with H_2 three times. The resulting mixture was stirred for three days at room temperature. The mixture was filtered through Celite and the filter pad was washed with EtOAc. The solvent was

removed *in vacuo* to give a yellow solid which was purified by silica gel chromatography (5:1:95 MeOH:Et$_3$N:EtOAc) to give the desired product as a yellow solid. LC/MS *m/z* 217.3 (MH+), R$_t$ 0.95 minutes.

Method A

4-Amino-3-benzimidazol-2-yl-6-(4-methylpiperazinyl)hydroquinolin-2-one

Ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetate (1.1 eq) and 2-amino-5-(4-methylpiperazinyl)benzenecarbonitrile (1.0 eq) were dissolved in 1,2-dichloroethane, and then $SnCl_4$ (11 eq) was added. The mixture was heated at reflux overnight. Upon cooling, the mixture was concentrated *in vacuo*. NaOH (3 M) was added to the solid, and the mixture heated at 80°C for 0.5 hours. The solid was filtered and washed sequentially with H_2O, CH_2Cl_2, and acetone. LC/MS indicated that the product was present in the acetone layer and the solid. These fractions were combined and purified by silica gel chromatography (5-10% MeOH in CH_2Cl_2 with 1% Et$_3$N) to give the desired product. LC/MS *m/z* 375.4 (MH+), R$_t$ 1.65 minutes.

Example 2

6-Amino-2-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzenecarbonitrile

4-(Hydroxyethyl)morpholine (1.02 eq) was added to NaH (1.2 eq) in NMP. After 10 minutes, 6-amino-2-fluorobenzenecarbonitrile (1.0 eq) was added in NMP. The resulting mixture was heated at 100°C for 1 hour. The mixture was then cooled and poured into H_2O. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo* to a yield a brown gum. The crude material was purified by silica gel chromatography (5:1:95 MeOH:Et$_3$N:EtOAc) to give the desired product. LC/MS *m/z* 248.3 (MH+), R$_t$ 1.26 minutes.

4-Amino-3-benzimidazol-2-yl-5-(2-morpholin-4-ylethoxy)hydroquinolin-2-one The title compound was synthesized as described in Example 1, Method A using

6-amino-2-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzenecarbonitrile. *LC/MS m/z* 406.4 (MH+), R_t 1.67 minutes.

Example 3

4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-2-nitrophenylamine

Diisopropyl azodicarboxylate (1.1 eq) was added dropwise to a stirred solution of 4-amino-3-nitrophenol (1.0 eq), triphenylphosphine (1.1 eq), and N-(2-hydroxyethyl)morpholine (1.0 eq), in THF at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and left to stir for 18 hours. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (98:2 CH_2Cl_2:MeOH) to yield a dark reddish-brown oil. *LC/MS m/z* 268.0 (MH+), R_t 1.01 minutes.

4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)benzene-1,2-diamine

To a solution 4-(2-morpholin-4-ylethoxy)-2-nitrophenylamine (1.0 eq) in EtOH was added Pd/C (0.1 eq). The reaction vessel was repeatedly purged with nitrogen, then stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) for 18 hours. The product was filtered through a Celite plug, and the plug washed with EtOH. The diamine was used without purification. *LC/MS m/z* 238.3 (MH+), R_t 0.295 minutes.

Ethyl 2-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]acetate

The title compound was synthesized as described in Example 1 using 4-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzene-1,2-diamine. The organic layer was concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography (10:1:2 CH_2Cl_2:MeOH:EtOAc) to yield a dark reddish brown oil. *LC/MS m/z* 334.4 (MH+) R_t 1.08 minutes.

4-Amino-3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]-6-nitrohydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 1, Method A using ethyl 2-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]acetate and 5-nitroanthranilonitrile. The crude product was purified by silica gel chromatography (5-10% MeOH in CH_2Cl_2 with 1% Et_3N) to give the desired product. LC/MS *m/z* 451.2 (MH+), R_t 1.89 minutes.

Example 4

4-Amino-5-(2-morpholin-4-ylethoxy)-3-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)-benzimidazol-2-yl]hydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 1, Method A using ethyl 2-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]acetate and 6-amino-2-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzenecarbonitrile. LC/MS *m/z* 535.4 (MH+), R_t 1.44 minutes.

Example 5

2-[(Ethoxycarbonyl)methyl]benzimidazole-5-carboxylic acid

The title compound was synthesized as described in Example 1 using 3,4-diaminobenzoic acid. The crude material was purified by silica gel chromatography (5:95 MeOH:CH_2Cl_2) to afford the desired product as a white to off-white solid. LC/MS *m/z* 249.1 (MH+), R_t 1.35 minutes.

Ethyl 2-[5-(N,N-dimethylcarbamoyl)benzimidazol-2-yl]acetate

2-[(Ethoxycarbonyl)methyl]benzimidazole-5-carboxylic acid (1.0 eq) was dissolved in THF. HBTU (1.1 eq) and diisopropylethylamine (2.0 eq) were added, followed by dimethylamine (2.0 M in THF, 1.1 eq). The reaction was stirred at room temperature overnight then concentrated and the resulting residue was purified by silica gel chromatography (5:95 MeOH:CH_2Cl_2) to afford the desired compound. LC/MS *m/z* 276.2 (MH+), R_t 1.18 minutes.

[2-(4-amino-2-oxo(3-hydroquinolyl))benzimidazol-5-yl]-N,N-dimethylcarboxamide.

The title compound was synthesized as described in Example 1, Method A using ethyl 2-[5-(N,N-dimethylcarbamoyl)benzimidazol-2-yl]acetate and anthranilonitrile. The resulting solid was collected by filtration and washed with water followed by acetone to afford the desired product as a white solid. LC/MS *m/z* 348.3 (MH+), R_t 1.87 minutes.

Example 6

4-Amino-3-[5-(morpholin-4-ylcarbonyl)benzimidazol-2-yl]hydroquinolin-2-one.

2-[(Ethoxycarbonyl)methyl]benzimidazole-5-carboxylic acid (1.0 eq) was dissolved in THF. HBTU (1.1 eq) and diisopropylethylamine (2.0 eq) were added, followed by morpholine (1.1 eq). The reaction was stirred at room temperature for 3 days then concentrated and purified by silica gel chromatography (5-10% methanol/dichloromethane). The product-containing fractions were concentrated and dissolved in anhydrous 1,2-dichloroethane. Anthranilonitrile (1.0 eq) was added followed by $SnCl_4$ (5.0 eq) and the reaction was heated at 90°C overnight. The reaction mixture was concentrated and the resulting residue was re-diasolved in NaOH (2 M) and heated at 90°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the resulting solid was collected and washed with water followed by acetone to afford the desired product. LC/MS *m/z* 390.2 (MH+), R_t 1.95 minutes.

Example 7

4-Bromobenzene-1,2-diamine

A solution of 4-bromo-2-nitroaniline (1.0 eq) and $SnCl_2$ (2.2 eq) in EtOH was heated at reflux for 3 hours. After this time, the solution was poured onto ice, brought to pH 10 with 2M NaOH and extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated. The resulting brown oil was purified by silica gel chromatography (0-50% EtOAc:hexanes) to provide a light yellow solid. LC/MS *m/z* 187.1 (MH+), R_t 1.33 minutes.

2-Nitro-4-(2-thienyl)phenylamine

4-Bromo-2-nitroaniline (1.0 eq) and Na_2CO_3 (2.0 eq) were dissolved in DMF/H_2O (5:1) at room temperature. Nitrogen was bubbled through the reaction mixture for 5 minutes and $PdCl_2(dppf)_2$ (0.1 eq) was added. After stirring at 23°C for approximately 10 minutes, 2-thiopeneboronic acid (1.1 eq) in DMF was added and the reaction was heated at 90°C for 12 hours. After this time, the solution was concentrated and partitioned between EtOAc and H_2O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting black residue was purified by silica gel chromatography (0-20% EtOAc:hexanes) to yield an orange solid. LC/MS *m/z* 221.1 (MH+), R_t 2.67 minutes.

Ethyl 2-[5-(2-thienyl)benzimidazol-2-yl]acetate

2-Nitro-4-(2-thienyl)phenylamine (1.0 eq) and 10% Pd/C (0.1 eq) were suspended in anhydrous EtOH at room temperature. The reaction flask was evacuated and subsequently filled with H_2. The resulting mixture was allowed to stir under a hydrogen atmosphere for 3 hours. Ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride (2.0 eq) was then added and the resulting mixture was heated at reflux for 12 hours. After this time, the solution was filtered through a plug of Celite, concentrated, dissolved in 50 ml of 2N HCl and washed with CH_2Cl_2. The aqueous layer was brought to pH 12 with concentrated NH_4OH(aq) and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with $MgSO_4$ and concentrated to yield a brown oil which was purified by silica gel chromatography (5:95 MeOH:CH_2Cl_2) to provide a yellow solid. LC/MS *m/z* 287.1 (MH+), R_t 1.98 minutes.

4-Amino-3-[5-(2-thienyl)benzimidazol-2-yl]hydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 1, Method A using ethyl 2-[5-(2-thienyl)benzimidazol-2-yl]acetate and anthranilonitrile. LC/MS *m/z* 359.2 (MH+), R_t 2.68 minutes.

Example 8

5-Fluoro-2-nitrophenylamine

2,4-Difluoronitrobenzene (1.0 eq) was placed in a dry round-bottomed flask equipped with a dry ice condenser charged with acetone/dry ice. Ammonia was condensed into the flask and the resulting solution was stirred at reflux for 7 hours. A yellow precipitate was formed within 1 hours. After 7 hours, the condenser was removed and the liquid ammonia was allowed to evaporate over several hours. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (85:15 hexanes:EtOAc, product at $R_f = 0.32$, contaminant at $R_f = 0.51$). GC/MS *m/z* 156.1 (M+), R_t 11.16 minutes.

2-Nitro-5-[1-(1,2,4-triazolyl)]phenylamine

5-Fluoro-2-nitrophenylamine (1.0 eq), 1*H*-1,2,4-triazole (3.0 eq) and NaH (3.0 eq) in NMP were heated at 100°C for 1 hour. The solution was cooled to room temperature and slowly poured onto ice water. The resulting precipitate was filtered and dried under vacuum to yield the desired product. The resulting solid was recrystallized from EtOH to afford pure product as a bright yellow solid. LC/MS *m/z* 206.2 (MH+), R_t 1.88 minutes.

Ethyl 2-{5-[1-(1,2,4-triazolyl)]benzimidazol-2-yl}acetate

The title compound was synthesized as described in Example 7 using 2-nitro-5-[1-(1,2,4-triazolyl)]phenylamine. LC/MS *m/z* 272.1 (MH+), R_t 1.19 minutes.

4-Amino-3-{5-[1-(1,2,4-triazolyl)]benzimidazol-2-yl}hydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 1, Method A using ethyl 2-{5-[1-(1,2,4-triazolyl)]benzimidazol-2-yl}acetate and anthranilonitrile. The crude solid was collected and purified by silica gel chromatography (92:7:1 CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N). LC/MS *m/z* 344.3 (MH+), R_t 2.01 minutes.

Example 9

Method B

***N*-(4-Chloro-2-cyanophenyl)-2-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetamide**LiHMDS (2.5 eq) was added to ethyl 2-[5-(2-morpholin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]acetate (1.0 eq) in THF at –78°C. After 1 hour, 2-amino-5-chlorobenzenecarbonitrile (0.82 eq) in THF was added. The reaction was allowed to warm to 23°C and stirred overnight. The resulting mixture was quenched with NH_4Cl (aqueous saturated solution) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to yield a brown solid. The crude material was purified by silica gel chromatography (5:1 EtOAc:hexane) to give the desired product. LC/MS *m/z* 396.1 (MH+), R_t 1.79 minutes.

4-Amino-6-chloro-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

N-(4-chloro-2-cyanophenyl)-2-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetamide (1.0 eq) was heated in NaOMe (0.5 M in MeOH, 18 eq) at 70°C for 2 hours. The resulting mixture was cooled, and the resulting solid was filtered and washed with water to give the desired product. LC/MS *m/z* 396.4 (MH+), R_t 2.13 minutes.

Example 10

2-Nitro-5-piperidylphenylamine

The title compound was synthesized as described in Example 8 using piperidine (3.0 eq, excess acts as base in place of NaH). The desired product was obtained as a yellow, crystalline solid. LC/MS *m/z* 222.2 (MH+), R_t 2.53 minutes.

Ethyl 2-(5-piperidylbenzimidazol-2-yl)acetate

The title compound was synthesized as described in Example 7 using 2-nitro-5-piperidylphenylamine. The desired product was obtained as a yellow oil. LC/MS *m/z* 288.3 (MH+), R_t 1.31 minutes.

4-amino-3-(5-piperidylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 9, Method B using ethyl 2-(5-piperidylbenzimidazol-2-yl)acetate and anthranilonitrile. The acyclic amide was used crude in the NaOMe cyclization step. The desired product was obtained following purification by silica gel chromatography (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 minutes.

Example 11

[1-(3-Amino-4-nitrophenyl)pyrrolidin-3-yl]dimethylamine

The title compound was synthesized as described in Example 8 using 3-(dimethylamino)pyrrolidine (3.0 eq, excess amine was used as the base in place of NaH). LC/MS *m/z* 251.3 (MH+), R_t 1.25 minutes.

Ethyl 2-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}acetate

The title compound was synthesized as described in Example 7 using [1-(3-amino-4-nitrophenyl)pyrrolidin-3-yl]dimethylamine. The desired product was obtained as a yellow oil. LC/MS *m/z* 317.4 (MH+), R_t 1.36 minutes.

2-{5-[3-(Dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}-*N*-(4-chloro-2-cyanophenyl)acetamide

The title compound was synthesized as described in Example 9, Method B using ethyl 2-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}acetate. LC/MS *m/z* 423.4 (MH+), R_t 1.67 minutes.

4-Amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}-6-chlorohydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 9, Method B using 2-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}-*N*-(4-chloro-2-cyanophenyl)acetamide. LC/MS *m/z* 423.4 (MH+), R_t 1.71 minutes.

Ethyl 2-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetate

The title compound was synthesized as described in Example 7 using 5-morpholin-4-yl-2-nitrophenylamine. The crude yellow oil was purified by silica gel chromatography (89.5:10:0.5 CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N) to yield the desired product as a yellow solid. *LC/MS m/z* 290.3 (MH+), R_t 1.31 minutes.

Method C

4-Hydroxy-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

To a solution of ethyl 2-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetate (1.0 eq) in anhydrous THF at –78°C under an atmosphere of nitrogen was added LiHMDS (1 M in THF, 3.1 eq) and the solution was stirred for 1 hour. A solution of 1-benzylbenzo[d]1,3-oxazaperhydroine-2,4-dione (1.05 eq) in anhydrous THF was then added dropwise and the resulting solution was allowed to warm to 0°C over 1 hour. The resulting mixture was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 times). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated *in vacuo*, and the crude material was dissolved in toluene and heated at reflux for 16 hours. The toluene was removed *in vacuo* and the crude material was used without further purification. The product was obtained as a white solid. *LC/MS m/z* 453.1 (MH+), R_t 2.91 minutes.

4-Hydroxy-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

Crude 4-hydroxy-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one (1.0 eq) was dissolved in trifluoromethanesulfonic acid and heated at 40°C for 16 hours. The resulting solution was diluted with water and neutralized with 6 N NaOH (aq), whereupon a yellow precipitate formed. The crude solid was isolated by centrifugation and purified by reversed-phase HPLC to produce the desired product as a bright yellow solid. *LC/MS m/z* 363.3 (MH+), R_t 1.77 minutes.

Example 17

***N*-[1-(3-Amino-4-nitrophenyl)pyrrolidin-3-yl](*tert*-butoxy)carboxamide**

The title compound was synthesized as described in Example 8 using 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidine (1.01 eq) with diisopropylethylamine (2.0 eq) as the base (in place of NaH). The product was obtained as an orange, crystalline solid. LC/MS *m/z* 323.3 (MH+), R_t 2.53 minutes.

Ethyl 2-(5-{3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]pyrrolidinyl}benzimidazol-2-yl)acetate

The title compound was synthesized as described in Example 7 using *N*-[1-(3-amino-4-nitrophenyl)pyrrolidin-3-yl](*tert*-butoxy)carboxamide. The product was obtained as a yellow oil. LC/MS *m/z* 323.3 (MH+), R_t 2.53 minutes.

3-[5-(3-aminopyrrolidinyl)benzimidazol-2-yl]-4-hydroxyhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized following the procedure described in Example 16, Method C using ethyl 2-(5-{3-[(*tert*-butoxy)carbonylamino]pyrrolidinyl}benzimidazol-2-yl)acetate. The product was obtained as a yellow solid following cleavage of the benzyl group (see procedure in Example 15). LC/MS *m/e* 362.3 (MH+), R_t 1.55 minutes.

Example 18

(3-Amino-4-nitrophenyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methylamine

The title compound was synthesized as described in Example 8 using 1,1,4-trimethylethylenediamine (1.01 eq) with diisopropylethylamine (2.0 eq) as the base (in place of NaH). The product was obtained as a bright yellow, crystalline solid. LC/MS *m/z* 239.3 (MH+), R_t 1.29 minutes.

Ethyl 2-(5-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl)acetate

The title compound was synthesized as described in Example 7 using (3-amino-4-nitrophenyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methylamine. The desired product was obtained as a yellow oil. LC/MS *m/z* 305.2 (MH+), R_t 1.17 minutes.

3-(5-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 16, Method C using ethyl 2-(5-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl)acetate. The product was obtained as a pale yellow solid. LC/MS *m/z* 468.4 (MH+), R_t 2.26 minutes.

3-(5-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl)-4-hydroxyhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 16, Method C using 3-(5-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-1-benzylhydroquinolin-2-one. The crude material was purified by reversed-phase HPLC to yield the product as a yellow solid. LC/MS *m/z* 378.4 (MH+), R_t 1.99 minutes.

Example 19

Method D

4-Chloro-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

A solution of 4-hydroxy-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one (1.0 eq) and $POCl_3$ in a dry, round-bottomed flask was heated at 80°C for 2 hours. The excess $POCl_3$ was removed *in vacuo* and the crude material was quenched with water. The crude product was collected by filtration and purified by silica gel chromatography (1:9 MeOH:CH_2Cl_2). 4-Chloro-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one was isolated as a red solid. LC/MS *m/z* 471.4 (MH+), R_t 2.35 minutes.

4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

A solution of 4-chloro-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one (1.0 eq) and EtOH was treated with 2-methoxyethylamine (10 eq) at room temperature. The resulting solution was heated at reflux for 16 hours and then the solvent was removed *in vacuo*. The crude solid was sonicated

in water, filtered, sonicated in hexanes, and filtered again. The crude product was used without further purification. LC/MS *m/z* 510.4 (MH+), R_t 2.20 minutes.

4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one was debenzylated using the procedure described in Example 16 to produce the title compound. LC/MS *m/z* 420.2 (MH+), R_t 1.57 minutes. 4-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one was produced as a side product (see below).

4-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a side-product of the debenzylation of 4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16 and was isolated by reversed-phase HPLC as a yellow solid. LC/MS *m/z* 406.2 (MH+), R_t 1.39 minutes.

Example 20

4-(Methoxyamino)-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using *O*-methylhydroxylamine. The product was used without purification.

4-(Methoxyamino)-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of 4-(methoxyamino)-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 392.2 (MH+), R_t 1.82 minutes.

Example 21

***tert*-Butyl-3-{[3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}piperidinecarboxylate**

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-aminopiperidine. The product was used without purification.

3-(5-Morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-(3-piperidylamino)hydroquinolin-2-one

The product was obtained as a yellow solid after debenzylation of *tert*-butyl-3-{[3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}piperidinecarboxylate using the procedure described in Example 16. The t-butoxycarbonyl group is removed under the reaction conditions. LC/MS *m/z* 445.4 (MH+), R_t 1.73 minutes.

Example 22

***tert*-Butyl-3-({[3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}methyl)piperidinecarboxylate**

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-aminomethylpiperidine. The product was used without purification.

3-(5-Morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(3-piperidylmethyl)amino]-hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of *tert*-butyl-3-({[3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}methyl)piperidinecarboxylate using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 459.6 (MH+), R_t 1.71 minutes.

Example 23

4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1,1-dimethylethylenediamine. The product was used without purification.

4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of 4-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 433.4 (MH+), R_t 1.55 minutes.

Example 24

3-(5-Morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(oxolan-2-ylmethyl)amino]-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 2-aminomethyltetrahydrofuran. The product was used without purification.

3-(5-Morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(oxolan-2-ylmethyl)amino]-hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of 3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(oxolan-2-ylmethyl)amino]-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 446.5 (MH+), R_t 2.19 minutes.

Example 25

4-{[2-(Methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1-*tert*-butoxycarbonyl-1-methylethylenediamine. The product was used without purification.

4-{[2-(Methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of 4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16. The t-butoxycarbonyl group is removed under the reaction conditions. LC/MS *m/z* 419.4 (MH+), R_t 1.50 minutes.

Example 26

***tert*-Butyl-3-{[3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}pyrrolidinecarboxylate**

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1-*tert*-butoxycarbonyl-3-aminopyrrolidine. The product was used without purification.

3-(5-Morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylamino)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of *tert*-butyl-3-{[3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}pyrrolidinecarboxylate using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 431:4 (MH+), R_t 1.50 minutes.

Example 27

4-[((2*S*)-2-Amino-4-methylpentyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using (2*S*)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-4-methylpentylamine. The product was used without purification.

4-[((2*S*)-2-Amino-4-methylpentyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of 4-[((2*S*)-2-amino-4-methylpentyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 461.4 (MH+), R$_t$ 1.78 minutes.

Example 28

t-Butoxycarbonyl protected 4-[((2*S*)-2-amino-3-methylbutyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using (2*S*)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-methylbutylamine. The product was used without purification.

4-[((2*S*)-2-Amino-3-methylbutyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a yellow solid after debenzylation of 4-[((2*S*)-2-amino-3-methylbutyl)amino]-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16. The t-butoxycarbonyl group is removed under the reaction conditions. LC/MS *m/z* 447.5 (MH+), R$_t$ 2.96 minutes.

Example 29

4-Amino-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using ammonia in a sealed glass tube. The product was used without purification.

4-Amino-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydroquinolin-2-one

The title compound was obtained as a bright yellow solid after debenzylation of 4-amino-3-(5-morpholin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydroquinolin-2-one using the procedure described in Example 16 and purification by reversed-phase HPLC. LC/MS *m/z* 362.3 (MH+), R_t 1.61 minutes.

Example 30

3-Benzimidazol-2-yl-4-hydroxy-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 16, Method C using ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetate. The product was obtained as a white solid and used without further purification. LC/MS *m/z* 368.4 (MH+), R_t 2.99 minutes.

3-(Benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 3-benzimidazol-2-yl-4-hydroxy-1-benzylhydroquinolin-2-one. The crude product was used without purification.

Example 31

3-Benzimidazol-2-yl-4-(methylamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using methylamine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The product was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 291.3 (MH+), R_t 1.64 minutes.

Example 32

3-Benzimidazol-2-yl-4-(ethylamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using ethylamine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 305.3 (MH+), R$_t$ 2.01 minutes.

Example 33

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(oxolan-2-ylmethyl)amino]hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 2-aminomethyltetrahydrofuran and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 361.2 (MH+), R$_t$ 1.74 minutes.

Example 34

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(4-piperidylmethyl)amino]hydroquinolin-2-one

The protected title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-aminomethylpiperidine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after deprotection and debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 374.3 (MH+), R$_t$ 1.29 minutes.

Example 35

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(4-fluorophenyl)amino]hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 4-fluoroaniline and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as

a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 371.2 (MH+), R_t 1.92 minutes.

Example 36

3-Benzimidazol-2-yl-4-(methoxyamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using *O*-methylhydroxylamine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 307.3 (MH+), R_t 1.77 minutes.

Example 37

3-Benzimidazol-2-yl-4-(benzimidazol-6-ylamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 5-aminobenzimidazole and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 393.4 (MH+), R_t 1.41 minutes.

Example 38

3-Benzimidazol-2-yl-4-(phenylamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using aniline and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 353.4 (MH+), R_t 2.38 minutes.

Example 39

3-Benzimidazol-2-yl-4-(quinuclidin-3-ylamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 3-aminoquinuclidine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 386.4 (MH+), R_t 1.82 minutes.

Example 40

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(imidazol-5-ylmethyl)amino]hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 4-aminomethyl-1*H*-imidazole and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 357.4 (MH+), R_t 1.34 minutes.

Example 41

3-Benzimidazol-2-yl-4-(morpholin-4-ylamino)hydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 4-aminomorpholine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained after debenzylation as a yellow solid using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 362.4 (MH+), R_t 1.42 minutes.

Example 42

3-Benzimidazol-2-yl-4-hydrazinohydroquinolin-2-one

The benzylated title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using hydrazine and 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained as a yellow solid after

debenzylation using the procedure described in Example 16. LC/MS *m/z* 292.3 (MH+), R_t 1.19 minutes.

Example 43

3-Benzimidazol-2-yl-2-oxohydroquinoline-4-carbonitrile

3-Benzimidazol-2-yl-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one (1 eq) was dissolved in DMA, and CuCN (10 eq) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at 90°C overnight. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature, water was added, and the orange precipitate was removed by filtration. The solid was treated with a solution of hydrated $FeCl_3$ at 70°C for 1 hour. The suspension was centrifuged and the solution removed. The remaining solid was washed with 6N HCl (2 times), sat. Na_2CO_3 (2 times), water (2 times) and lyophilized. The resulting powder was dissolved in 1 mL of triflic acid and heated at 60°C overnight. The resulting mixture was cooled to 0°C and water was slowly added. Saturated LiOH was added dropwise to the suspension to a pH of 8, then the solid was filtered and washed with water (3 times). Purification by reversed-phase HPLC afforded the desired product. LC/MS *m/z* 287.1 (MH+), R_t 1.89 minutes.

Example 44

Ethyl 2-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)acetate

The title compound was synthesized as described in Example 1 using 4,5-dimethylbenzene-1,2-diamine. The crude yellow oil was purified first by silica gel chromatography (96.5:3.0:0.5, CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N), and then by recrystallization from toluene to yield the title compound as a pale, yellow solid. LC/MS *m/z* 233.1 (MH+), R_t 1.73 minutes.

3-(5,6-Dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 16, Method C using ethyl 2-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)acetate. The crude material was purified by silica gel chromatography (98.5:1.5, CH_2Cl_2:MeOH) to yield the title compound as a yellow solid. LC/MS *m/z* 396.2 (MH+), R_t 3.60 minutes.

77

3-(5,6-Dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-chloro-1-benzylhydroquinolin-2-one

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 3-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-1-benzylhydroquinolin-2-one. The title compound was obtained as an orange-yellow solid. LC/MS *m/z* 414.2 (MH+), R_t 2.47 minutes.

tert-Butyl 3-{[3-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}piperidinecarboxylate

The title compound was synthesized as described in Example 19, Method D using 1-_tert_-butoxycarbonyl-3-aminopiperidine. The crude material was purified by silica gel chromatography (99:1 CH_2Cl_2:MeOH) to yield the title compound as a yellow solid. LC/MS *m/z* 578.5 (MH+), R_t 3.05 minutes.

3-(5,6-Dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-(3-piperidylamino)hydroquinolin-2-one

tert-Butyl 3-{[3-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydroquinolyl]amino}piperidine-carboxylate was debenzylated as described in Example 16. The crude material was purified by reversed-phase HPLC to yield the title compound as a light yellow solid. LC/MS *m/z* 388.4 (MH+), R_t 1.61 minutes.

Example 45

3_H_-Imidazo[4,5-_b_]pyridin-2-ylacetonitrile

Ethyl cyanoacetate (1.5 eq) and 2,3-diaminopyridine (1 eq) were heated at 185°C for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and the black solid was triturated with ether. The desired product was thus obtained as a dark brown powder. LC/MS *m/z* 159.1 (MH+), R_t 0.44 minutes.

Ethyl 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylacetate

3*H*-Imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylacetonitrile was suspended in EtOH, and gaseous HCl was bubbled through for 3 hours. The suspension initially seemed to dissolve, but a precipitate started forming almost immediately. The reaction mixture was cooled to 0°C and a cold saturated $NaHCO_3$ solution was carefully added. Solid $NaHCO_3$ was also added to bring the pH to a value of 7.6. The aqueous phase was then extracted with EtOAc, and the organic extracts were dried (Na_2SO_4). After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by chromatography on silicagel (10% MeOH in CH_2Cl_2 with 1% Et_3N) providing the desired product as a light brown solid. LC/MS *m/z* 206.1 (MH+), R_t 0.97 minutes.

4-Amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one

LiHMDS (3.0 eq) was added to ethyl 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylacetate (1.0 eq) in THF at –78°C. After 20 minutes, a solution of 2-aminobenzenecarbonitrile (1.1 eq) in THF was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 3 hours, and then refluxed overnight. The mixture was cooled to 0°C and quenched with an aqueous saturated NH_4Cl solution. A precipitate formed, was filtered off, and was washed repeatedly with ether to yield the desired compound as a light brown solid. LC/MS *m/z* 278.2 (MH+), R_t 1.82 minutes.

Example 46

6-Morpholin-4-yl-3-nitropyridin-2-amine

Morpholine (4 eq) was added to a suspension of 6-chloro-3-nitropyridin-2-amine (1 eq) in CH_3CN, and the reaction mixture was stirred at 70°C for 5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was triturated with ether to afford the desired compound as a bright yellow powder. LC/MS *m/z* 225.0 (MH+), R_t 1.79 minutes.

Ethyl (5-morpholin-4-yl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)acetate

To a solution 6-chloro-3-nitropyridin-2-amine (1.0 eq) in EtOH was added Pd/C (0.1 eq). The reaction vessel was repeatedly purged with hydrogen and then stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) for 18 hours. Ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride (2.0 eq) was added in one portion, and the reaction mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through a celite plug, and the plug was washed with EtOH. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (5% MeOH in CH_2Cl_2 with 1% Et_3N) providing the desired product as a brown solid. LC/MS *m/z* 291.3 (MH+), R_t 1.71 minutes.

4-Amino-3-(5-morpholin-4-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one

The title compound was synthesized as described in Example 45, Method E using ethyl 2-(5-morpholin-4-ylimidazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)acetate and 2-aminobenzenecarbonitrile, with a modified workup procedure.. After quenching with a saturated aqueous ammonium chloride solution, the two phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc. Upon standing, a solid formed and precipitated out of the organic extracts. The precipitate, a dark brown solid, was filtered off and dried. Purification by reverse phase chromatography afforded the desired product as a reddish solid. LC/MS *m/z* 363.2 (MH+), R_t 2.20 minutes.

Example 47

4-Amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one

LiHMDS (3.0 eq) was added to ethyl 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylacetate (1.0 eq) in THF at –78°C. After 20 minutes, a solution of 2-amino-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]benzonitrile (1.1 eq) in THF was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 2 hours and then heated to 60°C overnight. The mixture was cooled to 0°C and quenched with an aqueous saturated NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with

CH_2Cl_2 (5 times) and the organic extracts were collected, dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude product was purified by HPLC. *LC/MS m/z* 391.2 (MH+), R_t 2.35 minutes.

Example 48

Ethyl {5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl}acetate

6-chloro-3-nitro-2-aminopyridine (1.0 eq) and 3-(dimethylamino)pyrrolidine (1.1 eq) were dissolved in CH_3CN and diisopropylethylamine(2.0 eq) was added. The reaction mixture was heated at 70°C overnight. The solution was cooled to room temperature, and the solvent was evaporated. The residue was triturated with ether and water and dried under vacuum (LC/MS *m/z* 252.2 (MH+), R_t 1.09 minutes). The isolated product (1.0 eq) and 10% Pd/C (0.1 eq) were suspended in anhydrous EtOH at room temperature. The reaction flask was evacuated and subsequently filled with H_2. The resulting mixture was allowed to stir under a hydrogen atmosphere overnight. Ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride (2.0 eq) was then added and the resulting mixture was heated at reflux overnight. The solution was then filtered through Celite and evaporated under reduced pressure. The residue was suspended in CH_2Cl_2 and concentrated NH_4OH was added until a pH of 11 was achieved. The NH_4Cl thus formed was filtered off. The two phases were separated, and the organic phase was dried (Na_2SO_4). Evaporation of the solvent and trituration of the residue with ether gave a light green powder. *LC/MS m/z* 318.1 (MH+), R_t 1.11 minutes.

4-Amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}quinolin-2(1H)-one

LiHMDS (3.5 eq) was added to ethyl {5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl}acetate (1.0 eq) in THF at –40 °C. After 10 minutes, a solution of 2-aminobenzenecarbonitrile (1.1

eq) in THF was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h and then heated to 60 °C overnight. The mixture was cooled to room temperature and quenched with NH_4Cl (aq, saturated). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (5 times). The product crashes out of the organic solution during the extractions. Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded a brown solid that was triturated repeatedly with MeOH and acetone to obtain a yellow greenish powder. LC/MS *m/z* 390.2 (MH+), R_t 1.48 minutes.

Example 49

2-(4-Ethylpiperazinyl)-6-nitrobenzenecarbonitrile

2,6-Dinitrobenzenecarbonitrile (1.0 eq) and ethylpiperazine (3.6 eq) were dissolved in DMF. The resulting solution heated at 90°C for 2 hours. The solution was cooled to room temperature and poured into H_2O. A precipitate formed which was filtered to yield the desired product as a brown solid. LC/MS *m/z* 260.1 (MH+), R_t 1.69 minutes.

6-Amino-2-(4-ethylpiperazinyl)benzenecarbonitrile

2-(4-Ethylpiperazinyl)-6-nitrobenzenecarbonitrile (1.0 eq) was dissolved in EtOH and EtOAc. The flask was purged with N_2, and 10% Pd/C (0.1 eq) was added. The flask was evacuated and purged with H_2 three times. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered through Celite, and the filter pad was washed with EtOAc. The solvent was removed *in vacuo* to provide the desired product as a yellow solid. LC/MS *m/z* 231.2 (MH+), R_t 1.42 minutes.

4-Amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)quinolin-2(1H)-one

t-BuLi (3.1 eq) was added to ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetate (1.0 eq) and 6-amino-2-(4-ethylpiperazinyl)benzenecarbonitrile (1.0 eq) in THF at 0°C. The reaction was stirred overnight. The resulting mixture was quenched with NH_4Cl (aq, saturated) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in*

vacuo to yield a brown solid. The crude material was triturated with CH_2Cl_2 and MeOH to provide a tan solid. LC/MS *m/z* 389.1 (MH+), R_t 1.80 minutes.

Examples 50-154

The 2-aminobenzonitriles or isatoic anhydride starting materials used to synthesize Examples 50-154 are readily recognizable by one skilled in the art. They were either commercially available or synthesized following the examples shown above (e.g. Examples 1, 2, and 49). The anhydride 6-chloro-1-(phenylmethyl)-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione was synthesized following the general isatoic anhydride synthesis methods described in *J. Med. Chem.* 1981, *24* (6), 735 and *J. Heterocycl. Chem.* 1975, *12*(3), 565.

The benzimidazole acetates were formed by reacting aryl diamines with ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride as shown in Example 1. The requisite diamines used in the syntheses are also readily recognizable by one skilled in the art and may be synthesized following Methods 1-9. The isatoic anhydrides were coupled with the benzimidazole acetates using methods C and D. The 2-aminobenzonitriles were coupled with the benzimidazole acetates using method B, the coupling method of example 49, or the general procedure set forth below.

Method E

LiHMDS (3-4 eq) was added to the benzimidazole acetate (1.0 eq) in THF (at a constant temperature ranging from –78°C to 0°C). After 20 minutes, a solution of the 2-aminobenzonitrile (1.1 eq) in THF was then added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 1-3 hours and was then heated to approx. 40°C - 65°C (1 hour to 12 hours). The mixture was cooled to 0°C and quenched with NH_4Cl (aq, saturated). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 or EtOAc, and the organic extracts were collected, dried (Na_2SO_4), and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure and purification of the residue by silica gel chromatography or HPLC provided the 4-amino quinolinone products.

Example	Name	LC/MS m/z (MH+)
50	4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	389.4
51	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloroquinolin-2(1H)-one	420
52	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloroquinolin-2(1H)-one	420
53	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]quinolin-2(1H)-one	374.2
54	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloro-4-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]quinolin-2(1H)-one	408.1
55	4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-methylquinolin-2(1H)-one	403.2
56	4-amino-3-(6-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	361.2
57	4-amino-3-[6-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	368.2
58	4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	389.4

59	4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	375.2
60	4-amino-3-(6-methyl-5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	376
61	4-amino-3-[5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	390.1
62	4-amino-3-[5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	408.2
63	4-amino-3-[5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	376.2
64	4-amino-3-[5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	389.2
65	4-amino-3-[5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	389.2
66	4-amino-6-chloro-3-[5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	423
67	ethyl {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}acetate	447.2
68	4-amino-3-[6-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	403.1
69	3-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-aminoquinolin-2(1H)-one	403.3
70	4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	443.3
71	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid	321.2
72	4-amino-5-(methyloxy)-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	405.3
73	4-amino-3-[6-[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	403.3
74	{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}acetic acid	419.2
75	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	386.1
76	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	386.1
77	4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	389.1

78	4-amino-3-(5-[(2S,5S)-2-[(dimethylamino)methyl]-5-methylmorpholin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	433.3
79	4-amino-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	409.2
80	4-amino-6-chloro-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	423.1
81	4-amino-5,6-dichloro-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	457.2
82	4-amino-5,6-dichloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	443.2
83	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]quinolin-2(1H)-one	384.2
84	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]quinolin-2(1H)-one	390.1
85	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one	362.2
86	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]quinolin-2(1H)-one	390.2
87	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]quinolin-2(1H)-one	384.1
88	4-amino-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-4-ylmethyl)oxy]quinolin-2(1H)-one	469.2
89	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one	307.1
90	4-amino-3-(5-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one	321.1
91	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one	420.2
92	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one	362.2
93	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]quinolin-2(1H)-one	390.2
94	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-2(1H)-one	375.1
95	4-amino-5,6-dichloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	430

96	3-[5-[(2-morpholin-4-ylethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	391.3
97	4-amino-3-[5-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	404
98	4-amino-3-[5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	420.4
99	4-amino-6-fluoro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	380
100	4-amino-3-[5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]-6-fluoroquinolin-2(1H)-one	407
101	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one	295
102	4-amino-3-(6-fluoro-5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	380
103	4-amino-3-[5-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	377
104	4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	398
105	4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	393
106	4-amino-3-(5-[[2-(methyloxy)ethyl]oxy}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	351
107	4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	411
108	4-amino-3-[5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-fluoroquinolin-2(1H)-one	407.1
109	4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	393.1
110	4-amino-5-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	409.1
111	4-amino-3-[5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	407.1
112	4-amino-5-chloro-3-[5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	423.1
113	4-amino-6-chloro-3-[5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	441

114	4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	391.2
115	4-amino-3-(6-thiomorpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	378.4
116	4-amino-3-[5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	443.1
117	4-amino-3-{6-[3-(diethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	417.1
118	4-amino-3-[6-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	438.3
119	4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]quinolin-2(1H)-one	376.3
120	4-amino-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]quinolin-2(1H)-one	410.2
121	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide	431.3
122	4-amino-3-(5-[[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	431.3
123	4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-6-nitroquinolin-2(1H)-one	420.2
124	4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	471.1
125	4-amino-3-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	403.3
126	4-amino-3-[5-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	394.5
127	3-{5-[(4-acetylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-aminoquinolin-2(1H)-one	431.3
128	4-amino-3-(5-[[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	417.4

129	4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	417.4
130	4-amino-3-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	431.4
131	methyl 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazole-6-carboxylate	353.2
132	4-amino-3-[5-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	415.5
133	4-amino-3-[5-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	370.2
134	4-amino-5,6-bis(methyloxy)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	435.5
135	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide	405.3
136	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide	417.2
137	4-amino-3-{5-[(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	415.2
138	4-amino-3-{5-[(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	471.6
139	4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	403.2
140	ethyl 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}piperidine-1-carboxylate	447.3
141	4-amino-3-[5-({(5R)-5-[(methyloxy)methyl]pyrrolidin-3-yl}amino)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	405.2
142	4-amino-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	383.3
143	4-amino-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	375.2
144	4-amino-5-fluoro-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one	401.3

145	ethyl 4-{[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}piperidine-1-carboxylate	465.5
146	4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	393.3
147	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromoquinolin-2(1H)-one	357.1
148	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-bromoquinolin-2(1H)-one	357.1
149	4-amino-3-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	357.1
150	N,N-dimethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide	333.1
151	4-amino-3-(5-thien-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	359.2
152	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazole-5-sulfonamide	384.1
153	4-amino-6-iodo-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	501.1
154	4-amino-3-(5-{2-[(dimethylamino)methyl]-morpholin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	419.2

Examples 155-270

Examples 155 to 270 shown in the following Table were synthesized using the methods described above such as Methods 1-15 and those set forth in the Schemes and other Examples or modified as apparent to one of reasonable skill in the art using commercially available materials.

Example	Name	LC/MS m/z (MH+)
155	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chloro-6-iodoquinolin-2(1H)-one	547
156	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-nitroquinolin-2(1H)-one	431
157	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methylquinolin-2(1H)-one	401
158	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-one	422
159	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chloroquinolin-2(1H)-one	421
160	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromoquinolin-2(1H)-one	465
161	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carbonitrile	411
162	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one	404
163	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-bis(methyloxy)quinolin-2(1H)-one	447
164	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-dichloroquinolin-2(1H)-one	455
165	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]piperidine-4-carboxamide	531
166	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-[(3-hydroxypropyl)amino]quinolin-2(1H)-one	478
167	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one	448
168	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoroquinolin-2(1H)-one	404

169	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-nitrophenyl)quinolin-2(1H)-one	508
170	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-6-fluoroquinolin-2(1H)-one	491
171	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-yl)quinolin-2(1H)-one	471
172	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one	493
173	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one	490
174	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	423
175	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(3-nitrophenyl)quinolin-2(1H)-one	508
176	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]piperidine-3-carboxamide	531
177	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylquinolin-2(1H)-one	401
178	6-(3-acetylphenyl)-4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	506
179	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-chloroquinolin-2(1H)-one	421
180	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-7-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one	491
181	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(cyclopropylamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one	460
182	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]phenyl}acetamide	521

183	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-2(1H)-one	503
184	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	472
185	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	525
186	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-piperidin-1-ylquinolin-2(1H)-one	488
187	6-chloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	298
188	ethyl 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]piperidine-4-carboxylate	560
189	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(1-benzothien-2-yl)quinolin-2(1H)-one	519
190	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-pyrrolidin-1-ylquinolin-2(1H)-one	474
191	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(trifluoromethyl)phenyl]quinolin-2(1H)-one	532
192	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one	494
193	ethyl 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]piperidine-3-carboxylate	560
194	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-ethylphenyl)quinolin-2(1H)-one	491
195	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-[(2-methylpropyl)amino]quinolin-2(1H)-one	476
196	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylquinolin-2(1H)-one	401
197	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-(2,4-dichlorophenyl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	532

198	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3-(trifluoromethyl)phenyl]quinolin-2(1H)-one	531
199	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(dimethylamino)quinolin-2(1H)-one	305
200	4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	329
201	4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one	279
202	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid	525
203	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzamide	524
204	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]phenyl}acetamide	538
205	3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid	525
206	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid	525
207	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]phenyl}acetamide	538
208	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chloro-6-(2-methylphenyl)quinolin-2(1H)-one	511
209	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile	411
210	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one	417
211	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]benzamide	506
212	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one	434
213	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloro-7-(dimethylamino)quinolin-2(1H)-one	464

214	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-iodoquinolin-2(1H)-one	555
215	3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid	573
216	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-7-piperidin-1-yl-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid	590
217	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]quinolin-2(1H)-one	571
218	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-8-methylquinolin-2(1H)-one	401
219	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-one	422
220	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methyl-4-(piperidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one	374
221	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[2-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one	493
222	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one	493
223	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ylamino)quinolin-2(1H)-one	396
224	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoro-4-(pyrrolidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one	382
225	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloro-4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]quinolin-2(1H)-one	439
226	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-4-ylamino)quinolin-2(1H)-one	480
227	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	494
228	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	506

229	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one	480
230	6-chloro-4-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	468
231	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	506
232	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-3-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	494
233	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	494
234	4-[[(1R,2R)-2-aminocyclohexyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	494
235	4-[(4-aminocyclohexyl)amino]-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	494
236	4-[[(2S)-2-amino-3-methylbutyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	482
237	4-({[4-(aminomethyl)phenyl]methyl}amino)-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	516
238	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyrrolidin-2-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	480
239	4-[[(1R)-1-(aminomethyl)propyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	468
240	4-[[(1S)-2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	530
241	6-chloro-4-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	537
242	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[[1-(phenylmethyl)piperidin-4-yl]amino}quinolin-2(1H)-one	570
243	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]quinolin-2(1H)-one	524

244	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	508
245	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	488
246	6-chloro-4-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	505
247	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	488
248	6-chloro-4-[[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	454
249	6-chloro-4-[[(2-methyl-1-piperidin-4-yl-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	624
250	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	494
251	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one	466
252	4-[[(1R,2R)-2-aminocyclohexyl]amino}-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	507
253	4-[(4-aminocyclohexyl)amino]-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	507
254	4-({[4-(aminomethyl)phenyl]methyl}amino)-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	529
255	6-chloro-4-[[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	467
256	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}quinolin-2(1H)-one	550
257	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[[1-(phenylmethyl)piperidin-4-yl]amino}quinolin-2(1H)-one	583

258	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	507
259	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(pyrrolidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one	479
260	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(piperidin-4-ylamino)quinolin-2(1H)-one	493
261	6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-2-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	508
262	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-7-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	506
263	7-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one	480
264	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one	507
265	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino}quinolin-2(1H)-one	493
266	6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino}quinolin-2(1H)-one	493
267	6-chloro-4-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	521
268	6-chloro-4-({[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one	521
269	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one	493
270	6-(3-aminophenyl)-4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one	478

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.

Each of the following compounds was synthesized and assayed using the procedures described above:

3-{5-[2-(ethylanilino)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone; 3-[5-(4-aminophenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone; 3-{6-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone; 4-hydroxy-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 3-[5-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-hydroxy-2(1H)-quinolinone; N,N-dimethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide; 3-{5-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-quinolinecarbonitrile; 4-amino-3-{5-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[6-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-benzimidazole-5-carbonitrile; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-benzimidazole-6-carboximidamide; 4-amino-3-[5-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(dimethylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(1-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(2-thienyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-{5-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-{5-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-[5-(4-methyl-1-piperazinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[hydroxy(oxido)amino]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-2(1H)-quinolinone; 4-

amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(1-methyl-3-piperidinyl)oxy]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-6-chloro-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-6-chloro-3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 4-amino-6-[hydroxy(oxido)amino]-3-{5-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 4-amino-5-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-3-{5-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(2-pyridinylmethoxy)-2(1H)-quinolinone; 4-amino-6-fluoro-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-6-fluoro-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(tetrahydro-2-furanylmethyl)amino]-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(methylamino)-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(ethylamino)-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-{[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]amino}-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(4-piperidinylmethyl)amino]-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(4-fluoroanilino)-2(1H)-quinolinone; 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(1H-benzimidazol-6-ylamino)-2(1H)-quinolinone; 4-anilino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(methoxyamino)-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(1H-imidazol-5-ylmethyl)amino]-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(4-morpholinylamino)-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydrazino-2(1H)-quinolinone; 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-quinolinone; 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-quinolinone; 4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-[6-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-(methoxyamino)-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(3-piperidinylamino)-2(1H)-quinolinone; 3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(3-piperidinylmethyl)amino]-2(1H)-quinolinone; 4-{[2-

(dimethylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(tetrahydro-2-furanylmethyl)amino]-2(1H)-quinolinone; 4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(3-pyrrolidinylamino)-2(1H)-quinolinone; 4-[(2-amino-4-methylpentyl)amino]-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-[(2-amino-3-methylbutyl)amino]-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 3-(5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(3-piperidinylamino)-2(1H)-quinolinone; 4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 4-[(2-aminocyclohexyl)amino]-3-[5-(4-morpholinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-quinolinone; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydroxybenzo[g]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-morpholin-4-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloroquinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]quinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloro-4-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-methylquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(6-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[6-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(6-methyl-5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-

dimethylmorpholin-4-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-chloro-3-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; ethyl {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}acetate; 4-amino-3-{6-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 3-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-aminoquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid; 4-amino-5-(methyloxy)-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{6-[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}acetic acid; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-{(2S,5S)-2-[(dimethylamino)methyl]-5-methylmorpholin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-chloro-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5,6-dichloro-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5,6-dichloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-

(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-4-ylmethyl)oxy]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5,6-dichloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 3-{5-[(2-morpholin-4-ylethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-fluoro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-6-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(6-fluoro-5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-{[2-(methyloxy)ethyl]oxy}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5-chloro-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-chloro-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-

yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(6-thiomorpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{6-[3-(diethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[6-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide; 4-amino-3-(5-{[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-6-nitroquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 3-{5-[(4-acetylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-aminoquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-{[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; methyl 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazole-6-carboxylate; 4-amino-3-[5-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5,6-bis(methyloxy)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide; 4-amino-3-{5-[(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]-1H-

benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; ethyl 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}piperidine-1-carboxylate; 4-amino-3-[5-({(5R)-5-[(methyloxy)methyl]pyrrolidin-3-yl}amino)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-5-fluoro-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}quinolin-2(1H)-one; ethyl 4-{[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}piperidine-1-carboxylate; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromoquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-bromoquinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; N,N-dimethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide; 4-amino-3-(5-thien-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazole-5-sulfonamide; 4-amino-6-iodo-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-amino-3-(5-{2-[(dimethylamino)methyl]morpholin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chloro-6-iodoquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-nitroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methylquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chloroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromoquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carbonitrile; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-bis(methyloxy)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-dichloroquinolin-2(1H)-one; 1-[4-[(3S)-1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]piperidine-4-carboxamide; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-[(3-hydroxypropyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-nitrophenyl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-6-fluoroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(3-nitrophenyl)quinolin-2(1H)-one; 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]piperidine-3-carboxamide; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylquinolin-2(1H)-one; 6-(3-acetylphenyl)-4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-chloroquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-7-morpholin-4-ylquinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(cyclopropylamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]phenyl}acetamide; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-

ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-piperidin-1-ylquinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; ethyl 1-{4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl}piperidine-4-carboxylate; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(1-benzothien-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-pyrrolidin-1-ylquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(trifluoromethyl)phenyl]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one; ethyl 1-{4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl}piperidine-3-carboxylate; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-ethylphenyl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-[(2-methylpropyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylquinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-(2,4-dichlorophenyl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3-(trifluoromethyl)phenyl]quinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(dimethylamino)quinolin-2(1H)-one; 4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzamide; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]phenyl}acetamide; 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluoro-2-oxo-

1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]phenyl}acetamide; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chloro-6-(2-methylphenyl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl]benzamide; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluoro-7-(methyloxy)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloro-7-(dimethylamino)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-iodoquinolin-2(1H)-one; 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-7-piperidin-1-yl-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzoic acid; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)-6-[4-(methylsulfonyl)phenyl]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-8-methylquinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methyl-4-(piperidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[2-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3-(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluoro-4-(pyrrolidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chloro-4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-4-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]quinolin-

2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-3-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 4-{[(1R,2R)-2-aminocyclohexyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-[(4-aminocyclohexyl)amino]-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-{[(2S)-2-amino-3-methylbutyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-({[4-(aminomethyl)phenyl]methyl}amino)-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyrrolidin-2-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 4-{[(1R)-1-(aminomethyl)propyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 4-{[(1S)-2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]amino}-6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-{[1-(phenylmethyl)piperidin-4-yl]amino}quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-{[(2-methyl-1-piperidin-4-yl-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]amino}-3-(5-morpholin-4-yl-

1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 4-{[(1R,2R)-2-aminocyclohexyl]amino}-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-[(4-aminocyclohexyl)amino]-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-({[4-(aminomethyl)phenyl]methyl}amino)-6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[1-(phenylmethyl)piperidin-4-yl]amino}quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(pyrrolidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(piperidin-4-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-2-ylethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-7-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one; 7-chloro-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino}quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino}quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 6-chloro-4-({[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4-

(methyloxy)phenyl]quinolin-2(1H)-one; and 6-(3-aminophenyl)-4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one.

Each of the above compounds displayed an IC_{50} value of less than 10 μM with respect to VEGFR1, VEGFR2, and bFGF.

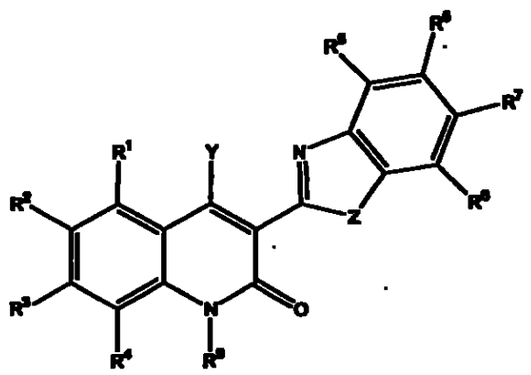
It should be understood that the organic compounds according to the invention may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the invention encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

It is understood that the invention is not limited to the embodiments set forth herein for illustration, but embraces all such forms thereof as come within the scope of the following claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A medicament, comprising: an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT 11 and a compound of formula 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;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, and $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted

guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, $-C(=O)H$, $-C(=O)$-alkyl groups, and $-C(=O)$-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -$N(aryl)_2$ groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl), -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, heterocyclyloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH,

alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, and -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl)

groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

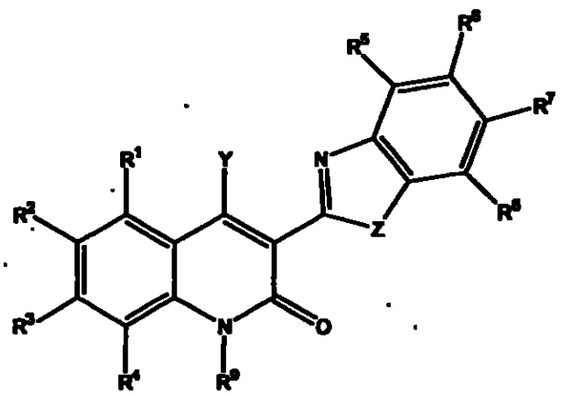
R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and

unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, and –C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, heterocyclyloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

2. A medicament, comprising: an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT 11 and a compound of formula 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;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, and $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and

unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 is selected from the group consisting of -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl)

groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl

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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{14} is selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl)

groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

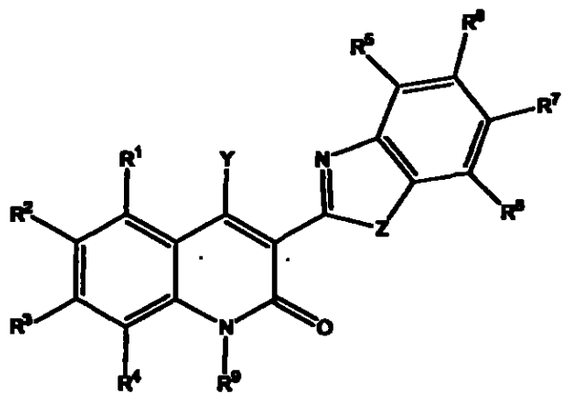
R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, –C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

3. A medicament, comprising: an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT 11 and a compound of formula 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 -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted aralkyl 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 heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted

hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, and $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and

unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, $-C(=O)H$, $-C(=O)$-alkyl groups, and $-C(=O)$-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)H$, $-C(=O)$-alkyl groups, $-C(=O)$-aryl groups, $-C(=O)O$-alkyl groups, $-C(=O)O$-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$(alkyl) groups, $-C(=O)NH$(aryl)

groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups,

substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and

unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, –C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, –C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and

unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

and further wherein at least one of R^5, R^6, R^7, or R^8 is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted saturated heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-OR^{19}$ groups wherein R^{19} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-NR^{20}R^{21}$ groups wherein R^{20} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted heterocyclyl groups; $-NR^{20}R^{21}$ groups wherein R^{21} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups,

-C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; and $-C(=O)R^{25}$ groups wherein R^{25} is selected from the group consisting of H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

4. The medicament according to claim 3, wherein Y is selected from the group consisting of $-OR^{10}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, and substituted and unsubstituted alkynyl groups.

5. The medicament according to claim 3, wherein Z is an $-NR^{14}$ group.

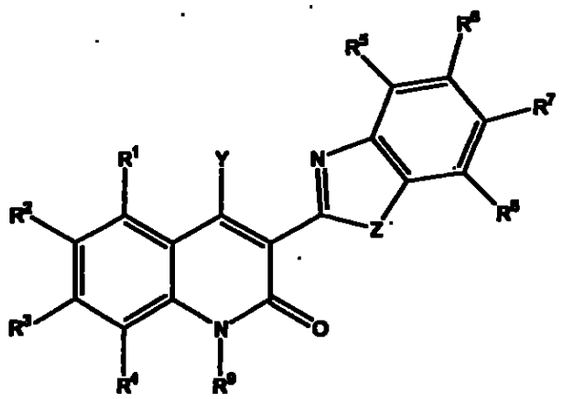
6. The medicament according to claim 3, wherein R^1 is selected from the group consisting of -H, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxy groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

7. The medicament according to claim 3, wherein R^2 is selected from the group consisting of H, F, Cl, $-NO_2$, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclylalkoxy groups.

8. The medicament according to claim 3, wherein R^6 or R^7 is an alkyl group.

9. The medicament according to claim 3, wherein R^6 or R^7 is an $-OR^{19}$ group and R^{19} is an alkyl group, an aryl group, a heterocyclyl group, or a heterocyclylalkyl group.

10. A medicament, comprising: an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT 11 and a compound of formula 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 -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and

unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted aralkyl 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 heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, and -C(=O)R^{18} groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -OH, -OR^{19} groups, -$NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, -SR^{22} groups, -S(=O)R^{23} groups, -S(=O)$_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, -C(=O)R^{25} groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and

unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)-N(heterocyclyl)_2$ groups, –C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups,

substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups,

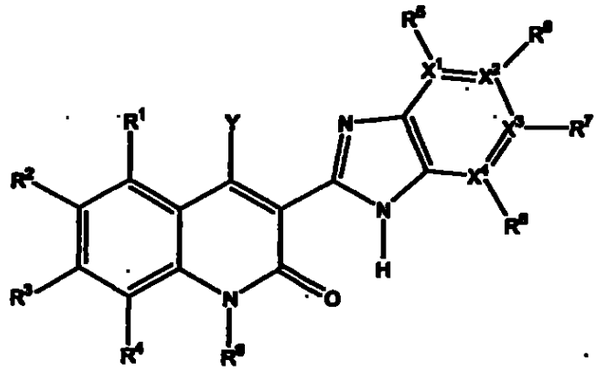
-C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups,

and further wherein, at least one of R^1, R^2, R^3, or R^4 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, and substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups.

11. A medicament, comprising: an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT 11 and a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer



II

wherein,

Y is selected from the group consisting of H, –OH, -OR^{10} groups, -SH, -SR^{11} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, -C(=O)-R^{14} groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted aralkyl 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 heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

X^1, X^2, X^3, and X^4 are selected from the group consisting of C and N, wherein at least one of X^1, X^2, X^3, or X^4 is N;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -CN, -OH, -OR^{15} groups, -$NR^{16}R^{17}$ groups, -C(=O)R^{18} groups, -SH, -SR^{19} groups, -S(=O)R^{20} groups, $S(=O)_2R^{21}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl

groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; R^5 is absent or is H if X^1 is N; R^6 is absent or is H if X^2 is N; R^7 is absent or is H if X^3 is N; and R^8 is absent or is H if X^4 is N;

R^9 is selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl

groups, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and

unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{14} is selected from the group consisting of H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and -N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{12} and R^{13} may join together to form a 5 to 7 membered saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted N-containing ring;

R^{15} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted

and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubatituted 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 diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NH_2, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -

C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (aryl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-Oheterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

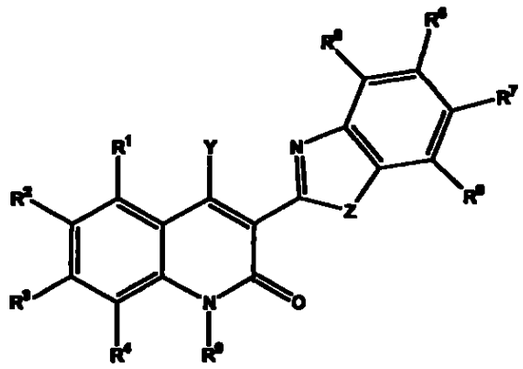
R^{16} and R^{17} may join together to form a 5 to 7 membered saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted N-containing ring; and

R^{18}, R^{20}, and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl

groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and –N(aryl)O-aryl groups.

12. The use of a medicament according to any of claims 1-11 in treating cancer.

13. The use of a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11



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;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, and $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and

unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -$N(aryl)_2$ groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl), -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -$N(alkyl)_2$ groups, -$N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -$N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, heterocyclyloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of substituted and unisubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH,

alkoxy groups, aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, and -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl)

groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

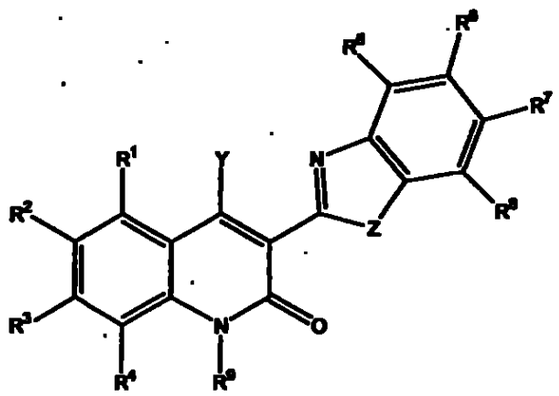
R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and

unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, and -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, heterocyclyloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

14. The use of a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11



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;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, and $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and

unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)R^{25} groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 is selected from the group consisting of -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl)

groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -O-alkyl groups, O-aryl groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl

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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{14} is selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NH_2, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl)

groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

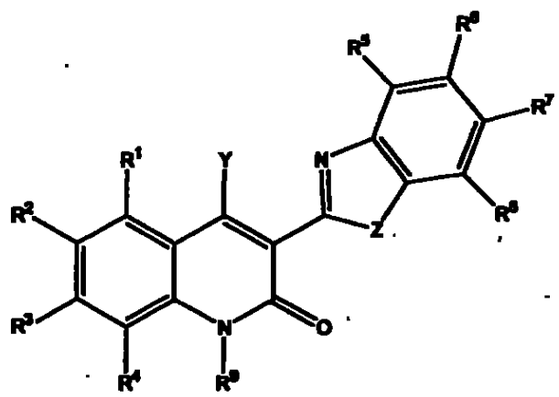
R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups, –C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{23}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

15. The use of a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11



I

wherein,

Y is selected from the group consisting of -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, $-OR^{10}$ groups, $-C(=O)-R^{11}$ groups, $-NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted aralkyl 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 heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted

hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, and $-C(=O)R^{18}$ groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and

unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl)

groups, -C(=O)N(alkyl)$_2$ groups, -C(=O)N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -N(aryl)$_2$ groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, -NH$_2$, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups,

substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and

unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-$N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and

unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

and further wherein at least one of R^5, R^6, R^7, or R^8 is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted saturated heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-OR^{19}$ groups wherein R^{19} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, –C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; $-NR^{20}R^{21}$ groups wherein R^{20} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted heterocyclyl groups; $-NR^{20}R^{21}$ groups wherein R^{21} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, –C(=O)-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups,

-C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; and -C(=O)R^{25} groups wherein R^{25} is selected from the group consisting of H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

16. The use according to claim 15, wherein Y is selected from the group consisting of –OR^{10} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, and substituted and unsubstituted alkynyl groups.

17. The use according to claim 15, wherein Z is an -NR^{14} group.

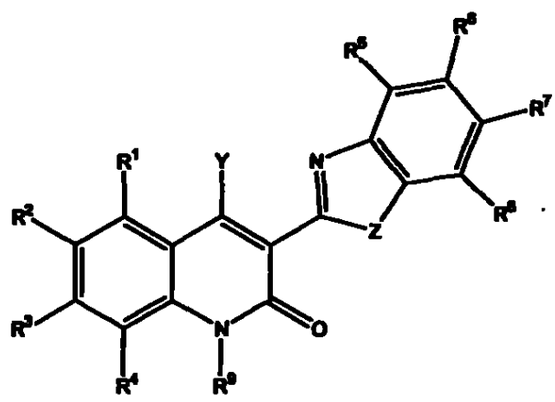
18. The use according to claim 15, wherein R^1 is selected from the group consisting of -H, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkoxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxy groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups.

19. The use according to claim 15, wherein R^2 is selected from the group consisting of H, F, Cl, -NO_2, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclylalkoxy groups.

20. The use according to claim 15, wherein R^6 or R^7 is an alkyl group.

21. The use according to claim 15, wherein R^6 or R^7 is an -OR^{19} group and R^{19} is an alkyl group, an aryl group, a heterocyclyl group, or a heterocyclylalkyl group.

22. The use of a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11



I

wherein,

Y is selected from the group consisting of -OH, SH, alkylthio groups, arylthio groups, –OR^{10} groups, -C(=O)-R^{11} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and

unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted aralkyl 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 heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, and substituted and unsubetituted aryloxyalkyl groups;

Z is selected from the group consisting of O, S, and NR^{14} groups;

R^1, R^2, R^3, and R^4 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ groups, $-NR^{16}R^{17}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 heterocyclylalkyl groups, and -C(=O)R^{16} groups;

R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, -OH, $-OR^{19}$ groups, $-NR^{20}R^{21}$ groups, -SH, $-SR^{22}$ groups, $-S(=O)R^{23}$ groups, $-S(=O)_2R^{24}$ groups, -CN, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, $-C(=O)R^{25}$ groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^9 and R^{14} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and

unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, $-N(aryl)_2$ groups; -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and -C(=O)N(aryl)(heterocyclyl) groups;

R^{11} is selected from the group consisting of H, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, $-N(alkyl)_2$ groups, $-N(aryl)_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, -NH(heterocyclyl) groups, $-N(heterocyclyl)_2$ groups, -N(alkyl)(heterocyclyl) groups, and substituted and unsubstituted aryl groups;

R^{12} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{13} is selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -OH, alkoxy groups, aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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 alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, $-C(=O)N(alkyl)_2$ groups, $-C(=O)N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, $-C(=O)-N(heterocyclyl)_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{15} and R^{19} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups,

substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl 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, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{16} and R^{20} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups;

R^{17} and R^{21} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups,-C(=O)NH_2, -C(=O)NH(alkyl) groups, -C(=O)NH(aryl) groups, -C(=O)$N(alkyl)_2$ groups, -C(=O)$N(aryl)_2$ groups, -C(=O)N(alkyl)(aryl) groups,

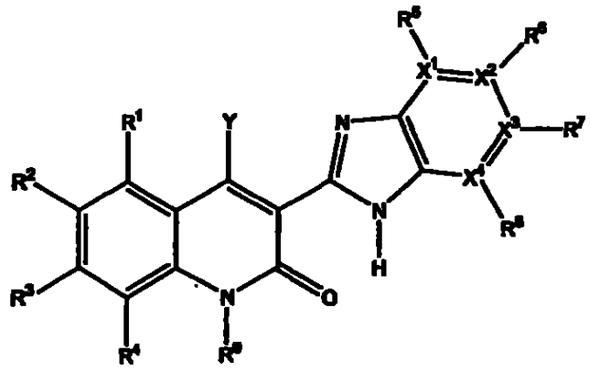
-C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, -C(=O)-heterocyclyl groups, -C(=O)-O-heterocyclyl groups, -C(=O)NH(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(heterocyclyl)$_2$ groups, -C(=O)-N(alkyl)(heterocyclyl) groups, -C(=O)-N(aryl)(heterocyclyl) groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

R^{18}, R^{23}, R^{24}, and R^{25} may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -NH_2, -NH(alkyl) groups, -NH(aryl) groups, -N(alkyl)$_2$ groups, -N(aryl)$_2$ groups, -N(alkyl)(aryl) groups, -NH(heterocyclyl) groups, -N(heterocyclyl)(alkyl) groups, -N(heterocyclyl)(aryl) groups, -N(heterocyclyl)$_2$ groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, -NHOH, -N(alkyl)OH groups, -N(aryl)OH groups, -N(alkyl)O-alkyl groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and -N(aryl)O-aryl groups; and

R^{22} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyl groups,

and further wherein, at least one of R^1, R^2, R^3, or R^4 is an $-OR^{15}$ group and R^{15} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted dialkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted alkylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diarylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted arylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted diheterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(alkyl)aminoalkyl groups, and substituted and unsubstituted (heterocyclyl)(aryl)aminoalkyl groups.

23. The use of a compound of formula II, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer in treating cancer in conjunction with an anti-cancer drug selected from 5-FU or CPT-11



II

wherein;

Y is selected from the group consisting of H, –OH, -OR^{10} groups, -SH, -SR^{11} groups, -$NR^{12}R^{13}$ groups, -CN, -C(=O)-R^{14} groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted alkenyl groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted aralkyl 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 heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups;

X^1, X^2, X^3, and X^4 are selected from the group consisting of C and N, wherein at least one of X^1, X^2, X^3, or X^4 is N;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 may be the same or different and are independently selected from the group consisting of H, Cl, Br, F, I, -NO_2, -CN, -OH, -OR^{15} groups, -$NR^{16}R^{17}$ groups, -C(=O)R^{18} groups, -SH, -SR^{19} groups, -S(=O)R^{20} groups, S(=O)$_2R^{21}$ groups, substituted and unsubstituted amidinyl groups, substituted and unsubstituted guanidinyl groups, substituted and unsubstituted primary, secondary, and tertiary alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted alkenyl

groups, substituted and unsubstituted alkynyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl 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 heterocyclylalkyl groups, substituted and unsubstituted aminoalkyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylaminoalkyl groups, substituted and unsubstituted hydroxyalkyl groups, substituted and unsubstituted alkoxyalkyl groups, substituted and unsubstituted aryloxyalkyl groups, and substituted and unsubstituted heterocyclyloxyalkyl groups; R^5 is absent or is H if X^1 is N; R^6 is absent or is H if X^2 is N; R^7 is absent or is H if X^3 is N; and R^8 is absent or is H if X^4 is N;

R^9 is selected from the group consisting of H, -OH, substituted and unsubstituted alkoxy groups, substituted and unsubstituted aryloxy groups, $-NH_2$, substituted and unsubstituted alkylamino groups, substituted and unsubstituted arylamino groups, substituted and unsubstituted dialkylamino groups, substituted and unsubstituted diarylamino groups, substituted and unsubstituted (alkyl)(aryl)amino groups, substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, and -C(=O)-aryl groups;

R^{10} is selected from the group consisting of substituted and unsubstituted alkyl groups, substituted and unsubstituted aryl groups, substituted and unsubstituted heterocyclyl groups, substituted and unsubstituted heterocyclylalkyl groups, -C(=O)H, -C(=O)-alkyl groups, -C(=O)-aryl groups, -C(=O)O-alkyl groups, -C(=O)O-aryl

groups, -N(aryl)O-alkyl groups, -N(alkyl)O-aryl groups, and –N(aryl)O-aryl groups.

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

130

(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.).

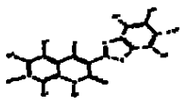
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, 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,), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

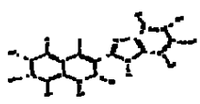
Publicado:
- con el reporte de investigación internacional

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

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.

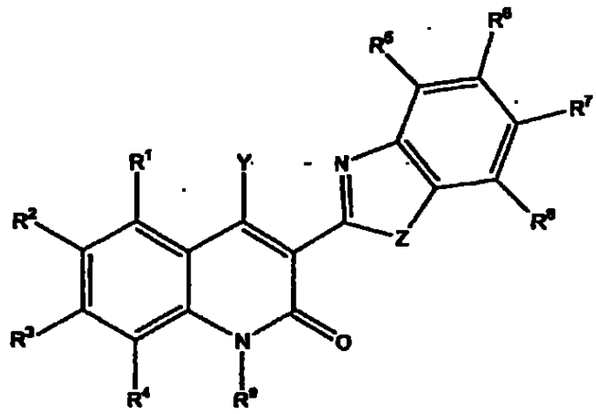
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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 alqucnil 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 eterociclíloxialquil 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.

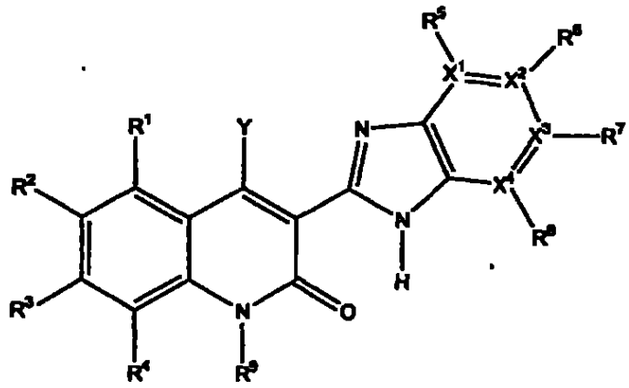
El invento también provee un método de tratar el cáncer conteniendo la administración al paciente de un compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmaceúticamente aceptada del compuesto o una sal farmaceúticamente aceptada del tautómero junto con un medicamento anti-cáncer seleccionada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

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 heterocicliloxi. 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≡C(H), -C≡C(CH_3), -C≡C(CH_2CH_3), -C(H_2)C≡C(H), -C(H_2)C≡C(CH_3), y –C(H_2)C≡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.

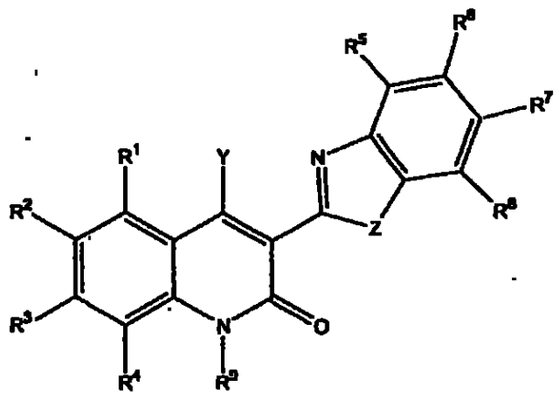
El término "protegido" con respecto a grupos hidroxil, grupos amina, y grupos sulfidrin se refiere a la forma de estas funcionalidades que se protegen de reacciones indeseadas con un grupo protector conocido a todos aquellos conocedores del tema como

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;

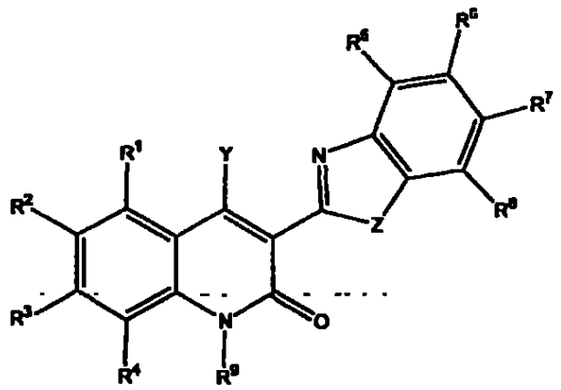
R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril,

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 $–C(=O)\text{-}N(heterociclil)_2$, 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 $-NR^{14}$.

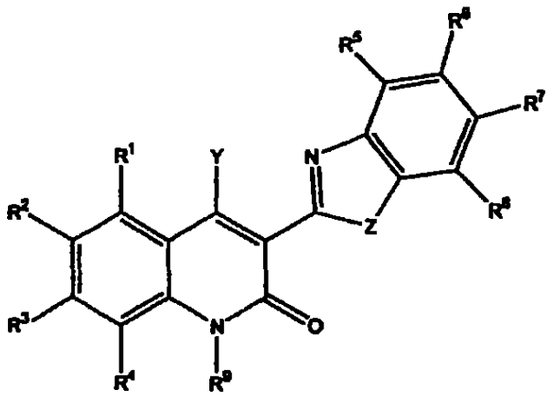
6. Los medicamentos de acuerdo con la solicitud 3, donde R^1 es seleccionado de grupos consistentes de –H, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

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;

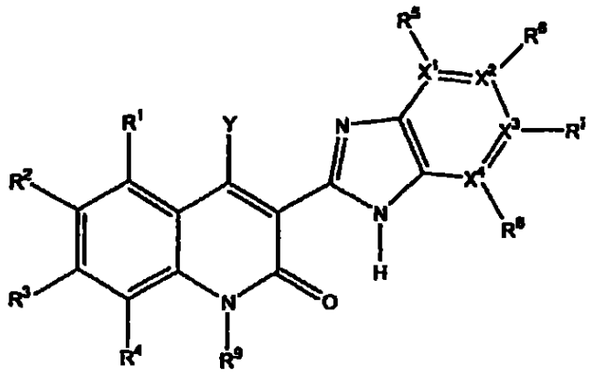
R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –$N(aril)_2$, grupos –$N(alquil)_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos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

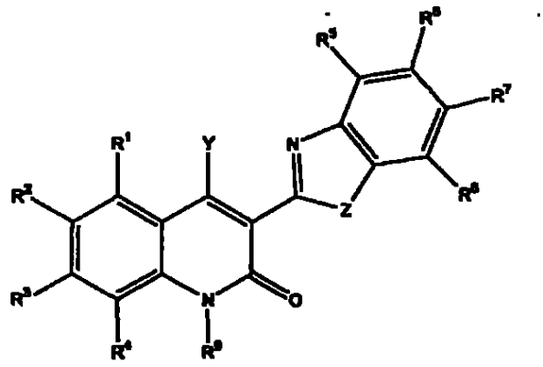
R^{16} y R^{17} pueden unirse y formar 5 a 7 anillos miembros saturados o no saturados con contenidos de N- sustituidos o no sustituidos; y

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

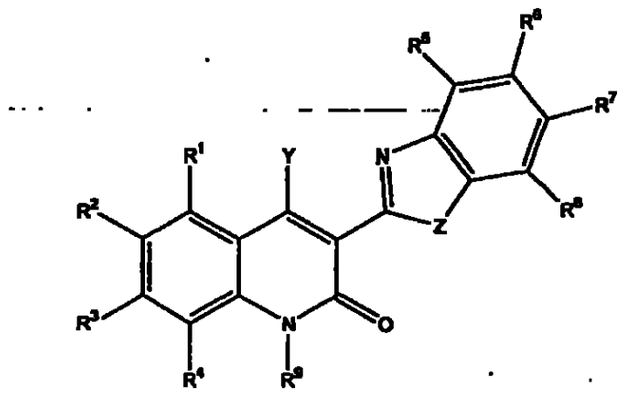
sustituidos, grupos diarilaminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos (alquil)(aril)aminoalquil sustituidos y no sustituidos, grupos –C(=O)-heterociclil, -C(=O)-O-heterociclil, grupos –C(=O)NH(heterociclil), grupos –C(=O)-N(heterociclil)$_2$, grupos –C(=O)N(aril)(heterociclil), grupos heterociclilaminoalquil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

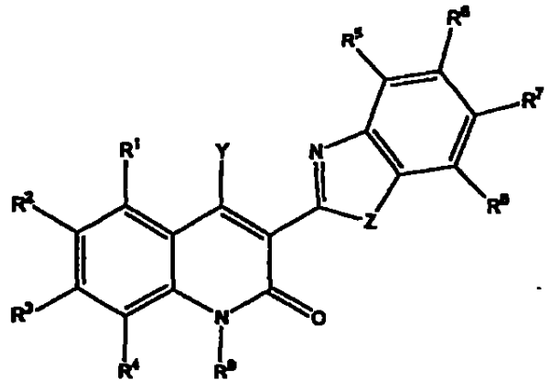
R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril, 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 heterociclíloxialquil 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 $–NR^{14}$.

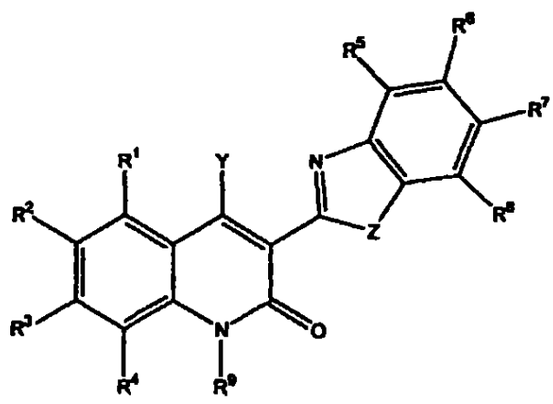
18. El uso de acuerdo con la solicitud 15, donde R^1 es seleccionado de grupos consistentes de –H, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

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;

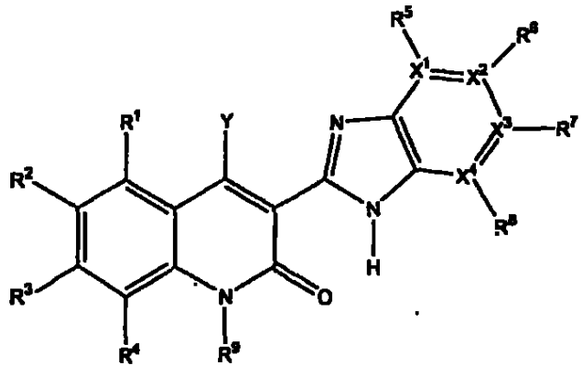
R^{18}, R^{23}, R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, -NH_2, grupos –NH(alquil), grupos NH(aril), grupos –N(aril)$_2$, grupos –N(alquil)$_2$, grupos –N(alquil)(aril), grupos –NH(heterociclil), grupos –N(heterociclil)(alquil), grupos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

247

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

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 (IPC) 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

Categoría*	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 teoría 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 considerarse 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

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

Nombre y dirección de envío 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

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].

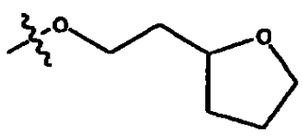
Otros compuestos preferidos de los primeros, segundos, terceros o cuarto grupos incluyen aquellos in donde R^2 es seleccionado de F, Cl, $-NO_2$, $-OCH_3$, N-morfolinil, -N-cis-dialquilmorfolinil, -N-(4-alquil)piperazinil, o $-OCH_2$(2-piridil). Otros compuestos preferidos d los primeros, segundos, terceros 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.

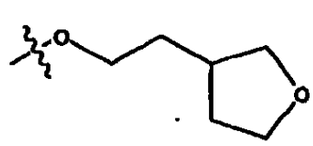
Otro grupo de compuestos del primero, segundo, tercero cuarto grupos, R^6 o R^7 es un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil) y q es 0, 1, 2, 3, o 4, mas preferentemente donde el grupo heterociclil del grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil) es un heterociclo seleccionado de morfolina sustituidos o no sustituidos, 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:



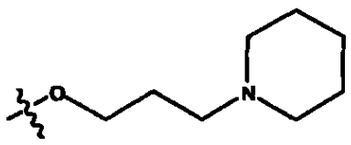
III



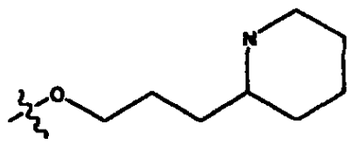
IV

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-

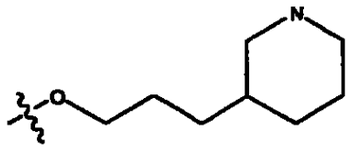
tetrahidrofuranil). Cuando el grupo heterociclil es un heterocicle N-contenido, como, pero no limitado a, piperidina, piperzina, morfolina, o pirrodilina, el heterociclo se puede enlazar al carbono metileno por medio de un anillo de átomo de carbono o por medio de un átomo de nitrógeno en el anillo heterociclo 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:



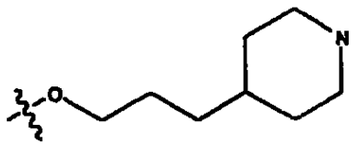
V



VI

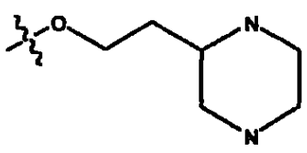


VII

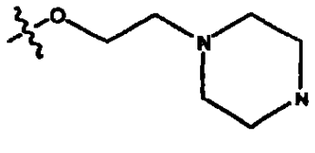


VIII

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:

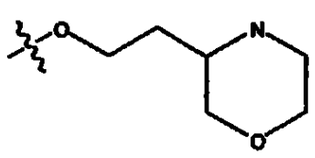


IX

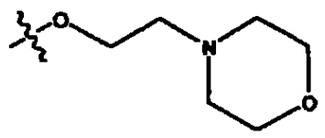


X

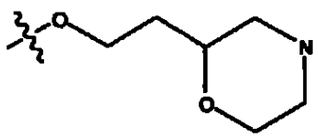
La Estructura IX es un ejemplo de grupos $-O(CH_2)_2$(2-piperazinil), y la Estructura X es un ejemplo de $-O(CH_2)_2$(1-piperazinil), o grupos $-O(CH_2)_2$(N-piperazinil). Donde el grupo heterociclil es una morfolina y q es 1. Para un grupo $-OCH_2(CH_2)_q$(heterociclil), la siguiente Estructura es posible 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

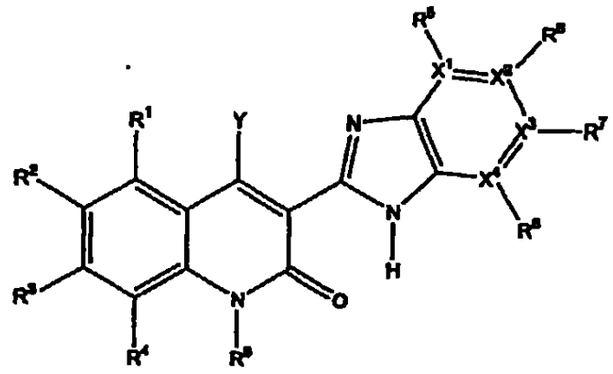
o no sustituidos, grupos heterociclil saturado sustituido o no sustituido, grupos heterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, diheterociclilaminoalquil sustituidos o no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquil)aminoalquil sustituidos o no sustituidos, o (heterociclil)(aril)aminoalquil sustituidos 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.

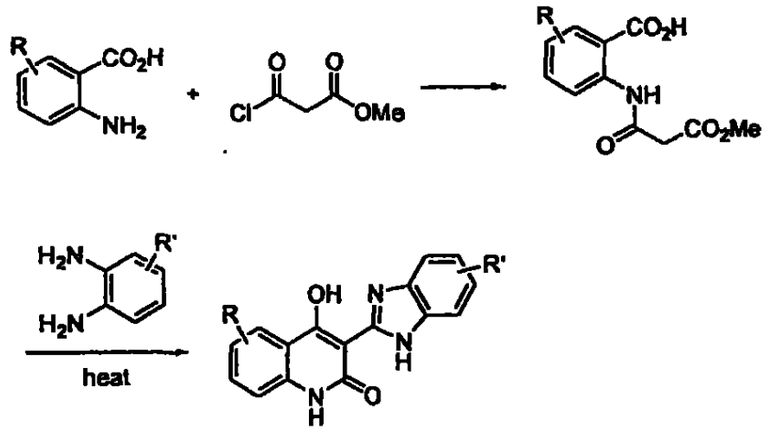
El invento provee medicamentos que incluyen el compuesto de Fórmula II, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptada del tautómero en el tratamiento del cáncer junto con una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11. El invento 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.

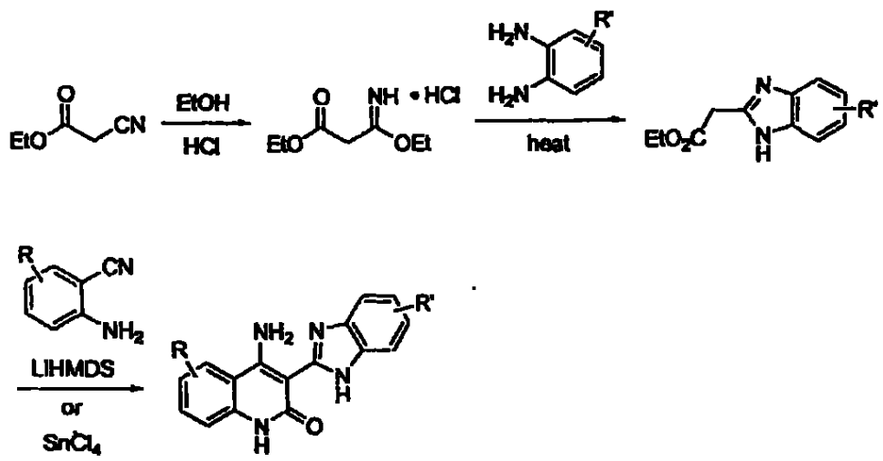


Como se muestra en el Esquema 1, un compuesto aromático sustituido como lo es ácido 2-aminobenzóico, que puede producir una reacción con un haluro acilo como metil 2-(clorocarbonil)acetato para producir una amida que producirá una reacción con 1,2-

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.

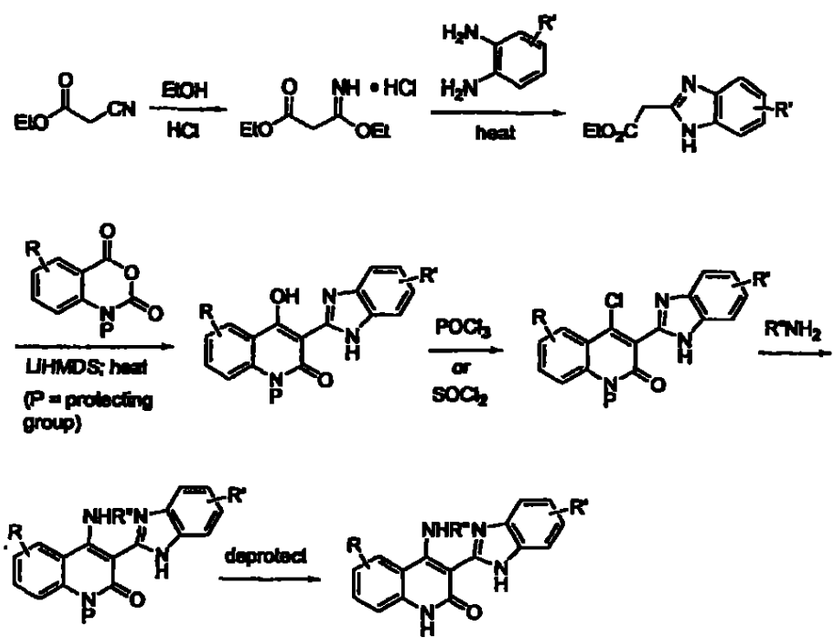
El método para preparar compuestos 4-amino sustituidos de la Estructura I se muestra en el Esquema 2. Como se muestra en el Esquema 2, compuestos aromáticos sustituidos con grupos amina y nitrilo se pueden usar para sintetizar compuestos 4-amino sustituidos de Estructura I. Un compuesto como etil 2-cianoacetato 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.



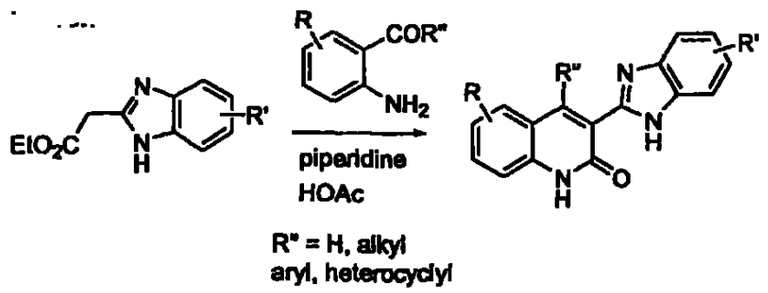
El Esquema 3 ilustra una ruta sintética general que facilita la síntesis de compuestos 4-dialquilamil y 4-alquilamino de la Estructura I. Una inspección del Esquema 3 nos muestra que compuestos 4-hidroxi sustituido de la Estructura I se pueden convertir en un derivado 4-cloro con una reacción con fósforo 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.



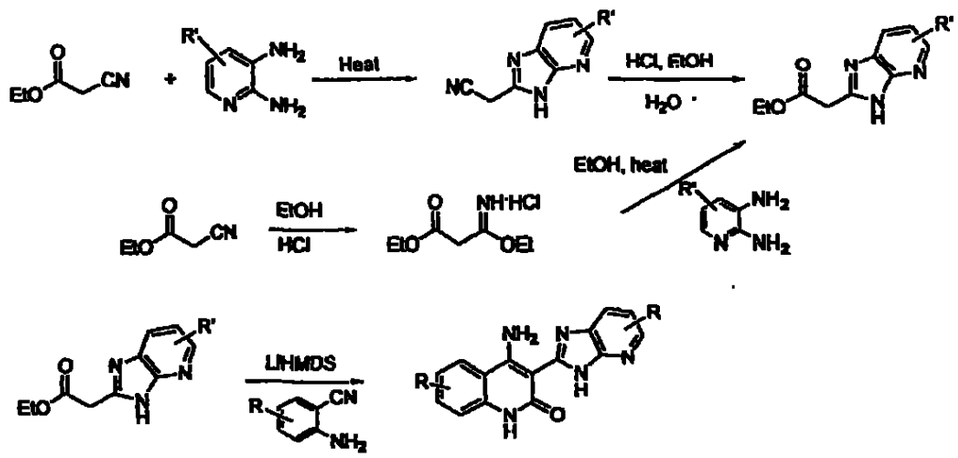
Como se muestra en el Esquema 4, la síntesis de los compuestos de la Estructura I teniendo a H, grupo alquil, grupo aril, o grupo heterociclil en la 4-posición se puede realizar usando 2-bencimidazol-2-ilacetato sustituido o no sustituido preparado como se demuestra en Esquemas 2 y 3.

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 farmacéutica 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.

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



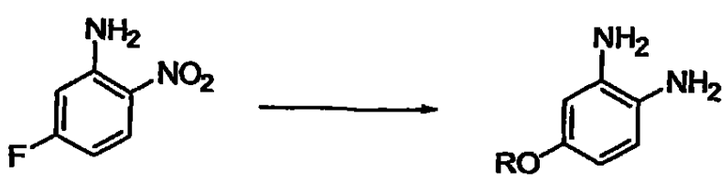
Un frasco con base redonda es cargado con 2,3-difluoro-6-nitrofenilamina (1 eq) y suficiente NMP para crear un "slurry" viscoso. Una amina (5 eq), ej. N-metil piperazina, es añadida y la solución es calentada a 100°C. Luego de 2 horas, la solución es enfriada y vertida en agua. Un sólido amarillo brillante 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



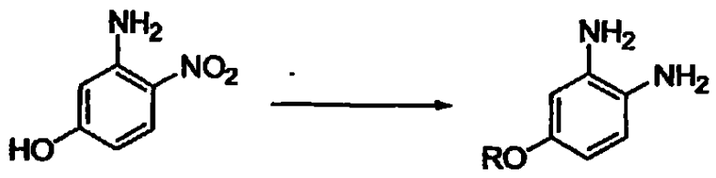
A una solución 0.1 M DMF de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno se le añade Et_3N (2 eq) seguido de una amina (1 eq), ej. morfolina. La mezcla es agitada por 18 horas y luego disuelta en agua y extractada con etilacetato. LC/MS m/z 227.2 (MH+), R_t 2.522 minutos. La combinación de capas orgánicas se seca sobre $MgSO_4$, 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



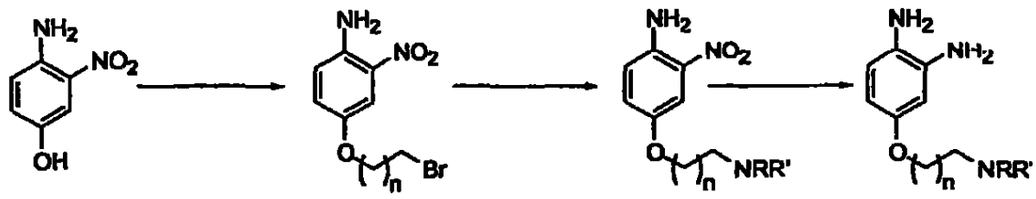
A una solución NMP agitada conteniendo NaH (1.3 eq) es añadido un alcohol (1.0 eq), ej. 2-metiloxietanol. La mezcla resultante es luego agitada por 30 minutos. Un "slurry" de 5-fluoro-2-nitrofenilamina en NMP es añadido a continuación lentamente. La mezcla es luego calentada a 100°C. Luego de 2 horas, 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.

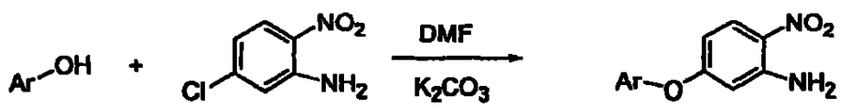
Método 7



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

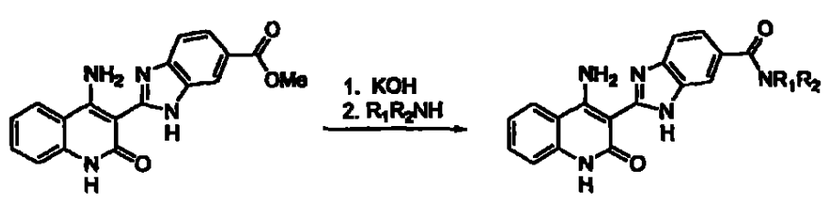
horas. El solvente es evaporado bajo presión reducida, y el residuo triturado con éter para proveer el compuesto deseado como un polvo amarillo brillante. LC/MS m/z 225.0 (MH+), R_t 1.79 minutos. La nitroamina es reducida como en el Método 1 que da un producto crudo que es usado sin purificación adicional.

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



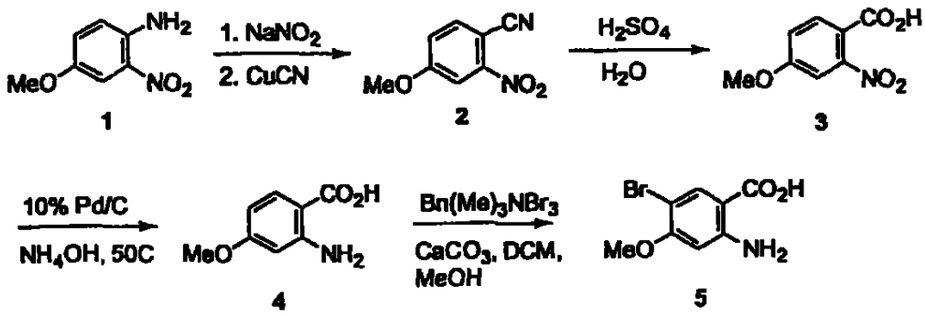
Aún más, la introducción de sustituyentes en el anillo bencimidazol no necesita ser limitado en etapas tempranas de la síntesis y puede surgir luego de la formación de un anillo quinolinona. Por ejemplo, el metil éster crudo se describe en la figura anterior es disuelto en una mezcla 1:1 de EtOH y.30% 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.

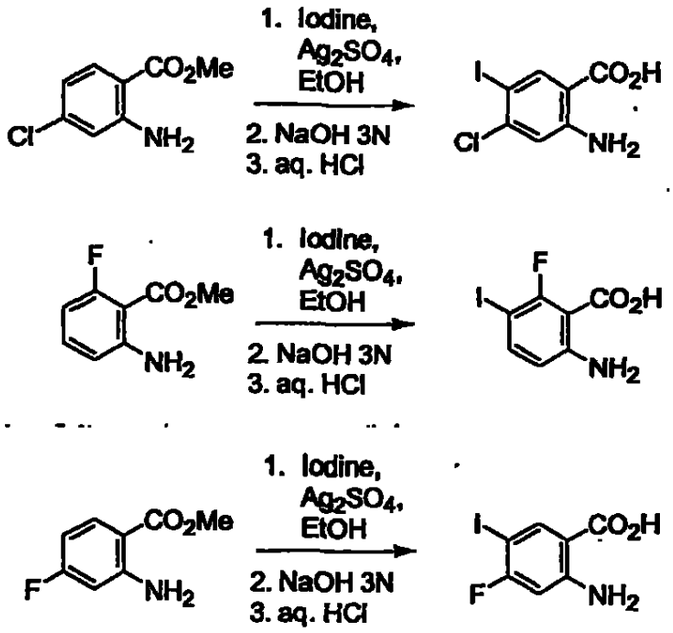
Método 10



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

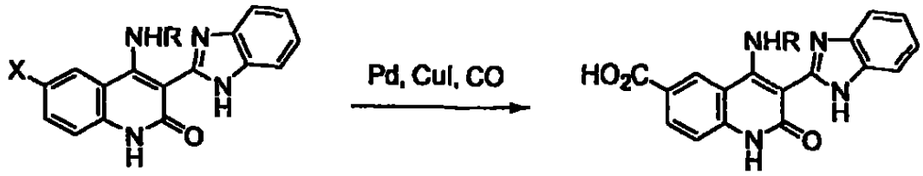


La iodinación de compuestos conteniendo anilina: la iodinación fue hecha por un procedimiento similar al encontrado en *J. Med. Chem.* 2001, 44, 6, 917-922. El éter antranílico en EtOH fue añadido a la mezcla de sulfato de plata (1 equivalente) y I_2 (1 equivalente). La reacción fue hecha típicamente 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.

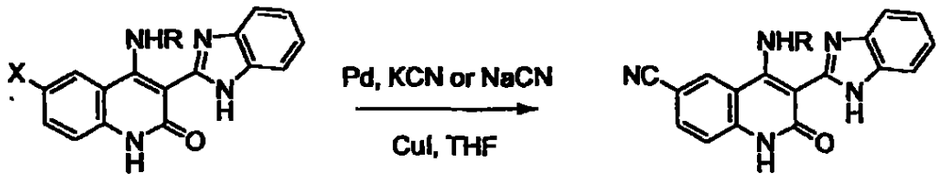
Método 12



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.

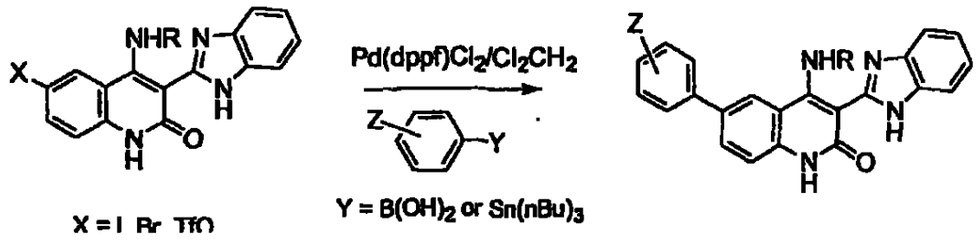
Método 13



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

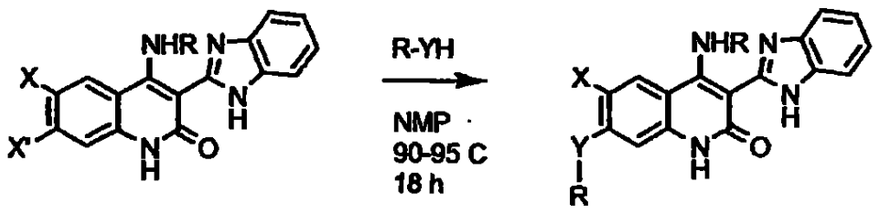


La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo aril fue obtenida usando procedimientos estándares de Suzuki o Stille descritas a continuación.

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 acída 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 amonfaco 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.

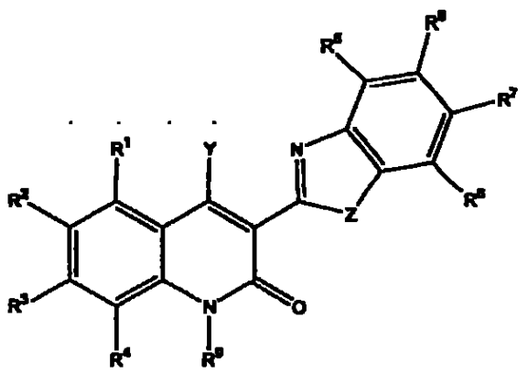
Se entiende que los compuestos orgánicos según este invento pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Puesto que las estructuras químicas dentro de estas especificaciones pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, se entiende que la invención incluye cualquier forma tautomérica 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.

SOLICITUD

Lo que está siendo solicitado es:

1. Un medicamento conteniendo: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11 y 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 $-OR^{10}$, 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 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, 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;

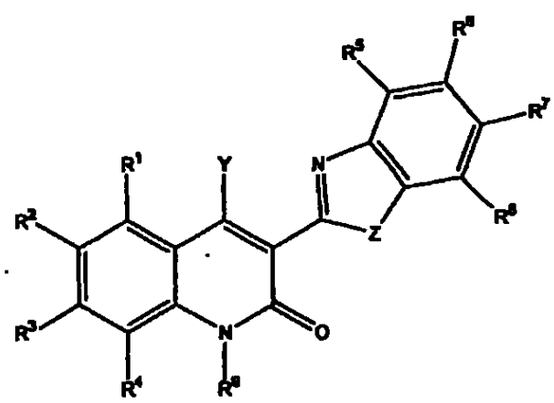
R^{17} y R^{21} pueden ser iguales o diferentes y son seleccionados independientemente de grupos conteniendo H, grupos alquil sustituidos y no sustituidos, grupos aril sustituidos y no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos –C(=O)-alquil, grupos –C(=O)-aril,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

2. Un medicamento conteniendo: una droga anti-cáncer seleccionada de 5-FU o CPT-11 yun 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 $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, grupos alquinil 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 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 hidroxialquil 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 –N(aril)(heterociclil), grupos –O-alquil, grupos –O-aril, grupos alquil, y grupos aril sustituidos y no sustituidos;

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

376

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PP 16038.044	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
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 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 Lin Telephone No. 703 308-1235

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Internati. _plication No.
PCT/US03/10463

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 Rule 23.1(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.*

378

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 benzimidazole 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

379

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).

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: PF 16038.044
International application No.: PCT/US03/10463	International filing date (day/month/year): 04 April 2003 (04.04.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year): 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.

International application No.
PCT/US03/10463

380

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

381

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

382

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ 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:

☒ 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

☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purpose 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

383

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
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

384

FEE CALCULATION SHEET

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)

[ ] 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.

IPEA/ US

Deposit Account No.: 03-1664

Date: September 22, 2003

Name: Steven W. Collier

Signature: Steven W. Collier

PCT REQUEST 072121-0287

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

385

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

PCT REQUEST

072121-0257

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

386

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

387

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

PCT REQUEST 072121-0287

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

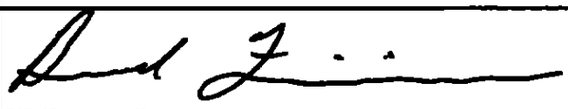
388

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-3	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-8 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-8	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

PCT REQUEST 072121-0287

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

389

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	

PCT REQUEST

072121-0287

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

390

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	

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

072121-0287

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)

391

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] - A		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) 072121-0287

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

392

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.

PCT (ANNEX - FEE CALCULATI N SHEET) 072121-0287

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.04.2003 01:50:42 PM

393

		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

394

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 February 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	Date of mailing of the international search report
28 May 2003 (28.05.2003)	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)

395

PATENT COOPERATION TREATY



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)

Date of Mailing (day/month/year)	12 NOV 2003
Applicant's or agent's file reference: 073121-0287	REPLY DUE: within 1 month/days from the above date of mailing
International application No.: PCT/US03/10483	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, 49/14; A61K 31/47 and US Cl.: 546/157, 126, 146; 514/312; 544/80, 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
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	Authorized officer: Hong Liu
Facsimile No. (703)305-3230	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 to Int. Prelim. Written Opinion (Optional) (12-12-03)

RECEIVED
NOV 21 2003

396

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/10463

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- [X] the international application as originally filed
- [X] the description:
  - pages 1-147, as originally filed
  - pages NONE, filed with the demand
  - pages NONE, filed with the letter of _____.
- [X] the claims:
  - pages 148-242, 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 _____.
- [X] 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 Rule 23.1(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. [X] The amendments have resulted in the cancellation of:
- [X] the description, pages none _____
- [X] the claims, Nos. none _____
- [X] 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."*

397

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/10443

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 benzimidazole derivatives (see formula I, page 5), in particular where Z is of formula IIA which can be quinoline-8-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

398

WRITTEN OPINION

Int. ...onal 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

399

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 February 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	Date of mailing of the international search report
28 May 2003 (28.05.2003)	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)

400

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	04110920	No de Folio
		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

beservaciones: Arte final

400 401

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 04119920 00000000 Folios 400
Fecha (AMD) 2004-11-04 14 52 42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente		( )	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	(✓)
Descripción de la invención.		( )	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	(✓)
Comprobante de pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA (✓)	INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		( )	( )
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )			
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado.		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable

Fecha

402

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
Apoderado(a)
CHIRON CORPORATION

Oficio N° 10588

ASUNTO:

Radicación N°	04-110920
Solicitud internacional	PCT/US03/10463
Fecha inicio fase nacional	05/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 19 NOV. 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Linea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia