



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-39732

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

INHIBIDORES DE ADN-PK

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED Y CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED

DOMICILIO

CAMBRIDGESHIRE Y LONDRES, REINO UNIDO.

74. **APODERADO**

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

20-04-2007

20 de abril

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-009793 - 00003-0000

Fecha: 2007-04-20 17:15:04
Tm. 11 PATENTE/II
Act 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUEVORACIONE
Svs: 375 FASE NACIONAL
Folios: 158**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: KUDOS PHARMACEUTICALS
LIMITED
Y
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY
LIMITED

sociedades constituidas y existentes bajo las
leyes de Reino Unido.

Direcciones: 327 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge,
Cambridgeshire CB4 0WG,
Reino Unido

Y

Sardinia House, Sardinia Street,
London Greater,
London WC2A 3NL,
Reino Unido

Domicilio: Cambridge,
Cambridgeshire,
Reino Unido

Y

Londres,
Reino Unido

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvo.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Greame Cameron Murray SMITH
Kudos Pharmaceuticals Limited,
327 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge,
Cambridgeshire CB4 0WG,
Reino Unido

3. Keith Allan MENEAR
Kudos Pharmaceuticals Limited,
327 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge,
Cambridgeshire CB4 0WG,
Reino Unido

2. Niall Morrison Barr MARTIN
Kudos Pharmaceuticals Limited,
327 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge,
Cambridgeshire CB4 0WG,
Reino Unido

4. Marc Geoffrey HUMMERSONE
Kudos Pharmaceuticals Limited,
327 Cambridge Science Park,
Milton Road,
Cambridge,
Cambridgeshire CB4 0WG,
Reino Unido

5. Laurent Jean Martin RIGOREAU
Cancer Research Technology Limited,
Wolfson Institute for Biomedical Research,
University College London,
Gower Street,
London Greater London WC1E 6BT,
Reino Unido

7. Bernard Thomas GOLDING
School of Natural Sciences – Chemistry,
Bedson Building,
University of Newcastle Upon Tyne,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE1 7RU,
Reino Unido

8. Hilary Alan CALVERT
Northern Institute for Cancer Research,
Paul O'Gorman Building,
Medical School, Framlington Place,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE46 3EN
Reino Unido

11. Ian Robert HARDCASTLE
School of Natural Sciences – Chemistry,
Bedson Building,
University of Newcastle Upon Tyne,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE1 7RU,
Reino Unido

6. John Roger GRIFFIN
School of Natural Sciences – Chemistry,
Bedson Building,
University of Newcastle Upon Tyne,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE1 7RU,
Reino Unido

9. David Richard NEWELL
Northern Institute for Cancer Research,
Paul O'Gorman Building,
Medical School Framlington Place,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE46 3EN
Reino Unido

10. Nicola Jane CURTIN
Northern Institute for Cancer Research,
Paul O'Gorman Building,
Medical School, Framlington Place,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE46 3EN
Reino Unido

12. Kappusamy SARAVANAN
School of Natural Sciences – Chemistry,
Bedson Building,
University of Newcastle Upon Tyne,
Newcastle Upon Tyne,
Tyne and Wear NE1 7RU,
Reino Unido

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/003621 Fecha: 20 de septiembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/032859 A1 Fecha: 30 de marzo de 2006

6 TÍTULO (54) INHIBIDORES DE ADN-PK

7 Clasificación Internacional (81) C07D 409/04

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>20 de septiembre de 2004</u>	<u>60/611,515</u>

9 Comprobante de pago No.: 07-20.982 Fecha: 12 de marzo de 2007

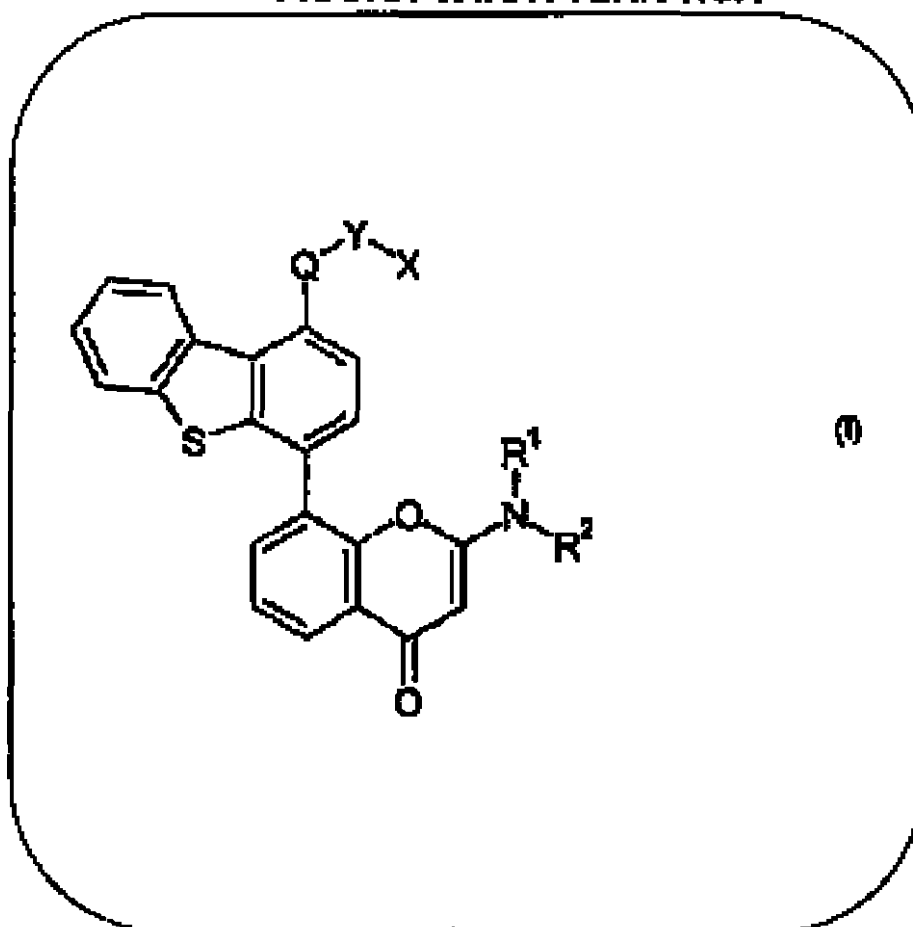
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica de la compañía KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED.
- ☒ Poderes, si fuere el caso de KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción 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 12x12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/032889 A1**

Descripción:

Páginas 59 en el idioma original

Páginas 75 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKO
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

193

Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, emblemas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-OF-ATTORNEY

3497607

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED

domiciliado (s) en/of **327 Cambridge Science Park, Milton Road,**

Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG, United Kingdom

por el presente ratificamos la Solicitud de patente No.

presentada por Emilio FERRERO

como agente oficial ante La Superintendencia de

Industria y Comercio

en Bogotá, Colombia

el _____

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como así (así) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se replicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante

hereby ratify the Patent application No. _____

filed without a Power of Attorney Emilio FERRERO

by _____

before The Superintendencia of Industry and Commerce

in Bogotá, Colombia

on _____

In the compliance with the terms of paragraph 1st of Article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration

antecedida por Notario Público en Colombia, o por otro Funcionario Público, o Consal de Colombia, en el caso y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, convirtiéndose por el solo hecho de ejercerla, pasado en ese momento al ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confiaremos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (autorizaremos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, marcas comerciales, nombres comerciales, señaletas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traslado, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones a observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general las juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promuevan o se que promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequencer, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade symbols, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, injunction, granting of licenses, the action for writ nullities, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative writs relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

COPIA DEL DOCUMENTO ORIGINAL
04 ABR 2007
PABLO MENDEZ GARCIA
NOTARIO (C)

Dado y firmado hoy/Given and signed this 6th October 2006
en Cambridge, England
por/RICHARD ANTHONY ONYETT
COMMERCIAL DIRECTOR.
Firma/Signature

DECLARACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compa a

KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes del

Reino Unido

que la dirección de dicha compa a es

327 Cambridge Science Park, Milton Road,

Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG,

Reino Unido

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

Ciudad

País

Hoy

del mes de

de 200

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

Richard Anthony Dwyer

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

Commercial Director

of the company

KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED

a company currently existing and organized under the laws of

United Kingdom

that the address is

327 Cambridge Science Park, Milton Road,

Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG,

United Kingdom

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

City

CAMBRIDGE

Country

ENGLAND

This

6th

day of

April

2007

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:

This public document

2. has been signed by:

3. acting in the capacity of:

4. bears the seal/stamp of:

Certified

5. at:

6. the

7. by

8. No.

9. Seal/stamp

10. Signature

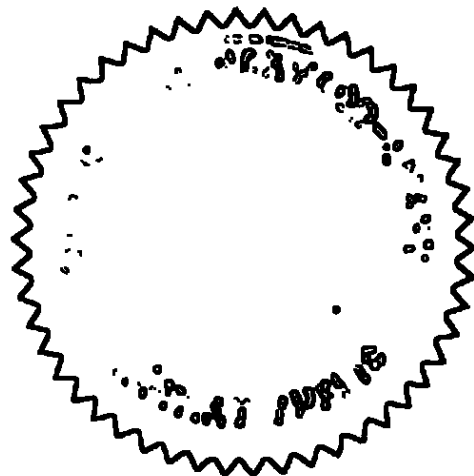
CAVELIER ABOGADOS

WPP00E01-181 (MINUTA N 12.1.1.2 6 USA)

04 APR 2007

PABLO BENDEZ GARCIA
NOTARIO (S)

Adrian Piers Horwood-Smart
Notary Public
Merlin Place, Milton Road
Cambridge CB4 0DP
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. **Country:** United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni du Grand-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public:

2. **Has been signed by / A été signé par** **Adrian Piers Harwood Smart**

3. **Acting in the capacity of / Agissant en qualité de** **Notary Public**

4. **Bears the attestation of / Porte l'attestation de** **The said Notary Public**
est revêtu de l'attestation de

5. **at London/Londres**

Certified/Attesté
le 27/10/2005

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. **Numéro/Serial No** **G841282**

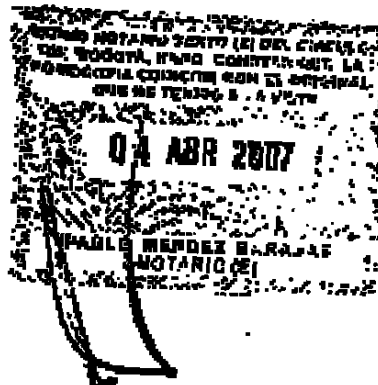
9. **Stamp**
(circled)

10. Signature: **IL Bowden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



8

TRADUCCIÓN OFICIAL 318/2006 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DÉBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED, EMPRESA DOMICILIADA EN 327 CAMBRIDGE SCIENCE PARK, MILTON ROAD, CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE CB4 0WG, REINO UNIDO, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EN CAMBRIDGE, INGLATERRA EL 6 DE OCTUBRE DE 2005 POR RICHARD ANTHONY ONYEF, DIRECTOR COMERCIAL.

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE RICHARD ANTHONY ONYEF, LA EXISTENCIA Y EL DOMICILIO DE KUDOS PHARMACEUTICAL Y LA CAPACIDAD DE RICHARD ANTHONY ONYEF PARA COMPROMETER A DICHA EMPRESA EN ESTE DOCUMENTO EL 6 DE OCTUBRE DE 2005. FIRMADO: ADRIAN PIERS HORNWOOD-SMART, NOTARIO PÚBLICO, MERLIN PLACE, MILTON ROAD, CAMBRIDGE CB4 0DP, INGLATERRA. SELLO REALIZADO: NOTARIO PÚBLICO

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

Este documento público

2. ha sido firmado por ADRIAN PIERS HORNWOOD SMART

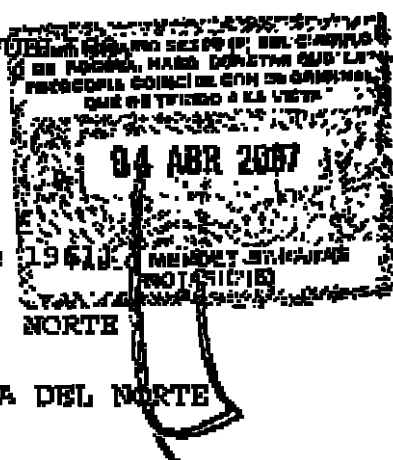
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello de DICHO NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el 27 de octubre de 2005



7. por el Secretario de estado principal de Su Majestad para
Asuntos Extranjeros y de la Comunidad

8. Número G841282

9. Sello:

OFICINA DE ASUNTOS EXTRANJEROS Y DE LA COMUNIDAD, LONDRES

10. Firma: R. BAWDEN

A nombre del Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no sea parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina Extranjera & de la Comunidad aprueben el contenido.

COLO-14918-841-001-6

WPCL002G ID 7450

Bogotá, 11 de enero de 2006.

ECN//ID-007450/WPCL002G

Cns C-2006-00000249



Edmundo Calado R.

Edmundo Calado R.
"TRADUCTOR OFICIAL"
BOGOTÁ - COLOMBIA
Rev. 041. Febrero de 1999

BUREAU NOTARIO SECTO DEL CIRCULO DE SANTO
 BUCITA, HAGO CONSTAR QUE MAS, FIRMADO DE
Edmundo Calado
P. Oquena
 COMPROBADO A FOLIA REGISTRADA POR
 EN ESTA TESTABA
 16 ENE 2006


MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES
 405557
Edmundo Calado
 FOLIA REGISTRADA
 MEXICO D.F.
 12:16
 2006
 FOLIA REGISTRADA
 MEXICO D.F.

COMO EL MUNDO SE VA (O) EN EL MUNDO
 DE BUENOS DIAS, SE VA EN EL MUNDO
 PORQUE SE VA EN EL MUNDO
 QUE SE VA EN EL MUNDO
 QUE SE VA EN EL MUNDO
 04 ABR 2007
 PAUL
 MENDO
 POTIAR
 BACAJAR

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/032869 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 400/04 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)

C07D 400/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2005/003621

(22) International Filing Date:

20 September 2005 (20.09.2005)

(39) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

GB0511515 20 September 2004 (20.09.2004) US

(71) Applicants (for all designated States except US):

KIDOS PHARMACEUTICALS LIMITED (GB/GB); 327 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG (GB). CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED (GB/GB); Southwark House, Southwark Street, London Greater, London WC2A 3NL (GB).

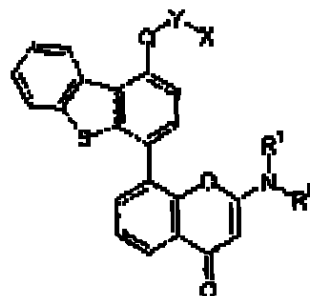
(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, Graham, Odoarus, Murray (GB/GB); Kudos Pharmaceuticals Limited, 327 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG (GB). MARTIN, Neil, Morrison, Sean (GB/GB); Kudos Pharmaceuticals Limited, 327 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG (GB). MENEAR, Keith, Allan (GB/GB); Kudos Pharmaceuticals Limited, 327 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge,

Cambridgeshire CB4 0WG (GB). HUMPHREYS, Marc, Geoffrey (GB/GB); Kudos Pharmaceuticals Limited, 327 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG (GB). MCGORRALL, Laurence, Jean, Martin (GB/GB); Cancer Research Technology Limited, Southwark House for Biomedical Research, University College London, Gower Street, London Greater London WC1E 6BT (GB). GRIFFIN, Roger, John (GB/GB); School of Natural Sciences - Chemistry, Bute Building, University of Newcastle Upon Tyne, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE1 7RU (GB). GILLING, Bernard Thomas (GB/GB); School of Natural Sciences - Chemistry, Redson Building, University of Newcastle Upon Tyne, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE1 7RU (GB). KHWIL, David Richard (GB/GB); Northern Institute for Cancer Research, Paul O'Gorman Building, Medical School, Framlington Place, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE46 3EN (GB). CALVERT, Hilary, Alan (GB/GB); Northern Institute for Cancer Research, Paul O'Gorman Building, Medical School, Framlington Place, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE46 3EN (GB). CURTIN, Nicola Jane (GB/GB); Northern Institute for Cancer Research, Paul O'Gorman Building, Medical School, Framlington Place, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE46 3EN (GB). HARRCASTLE, Ian, Robert (GB/GB); School of Natural Sciences - Chemistry, Bute Building, University of Newcastle Upon Tyne, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE1 7RU (GB). BANIVANAN, Kuppasamy (GB/GB); School of Natural Sciences - Chemistry, Bute Building, University of Newcastle Upon Tyne, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear NE1 7RU (GB).

(Continued on next page)

(54) Title: DNA-PK INHIBITORS



(57) Abstract: A compound of formula I and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, wherein R' and R'' are independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₇ alkyl group, C₂₋₆ heterocyclyl group, or C₃₋₆ aryl group, or may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms; Q is -NH-C(=O)- or -C(=O)-; Y is an optionally substituted C₁₋₃ alkylene group; X is selected from SR or NR³, wherein, R³ or R' and R'' are independently selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₇ alkyl, C₃₋₆ aryl, or C₂₋₆ heterocyclyl groups, or R' and R'' may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms; if Q is -C(=O)-, X is additionally selected from -C(=O)-NR³, wherein R³ and R' are independently selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₇ alkyl, C₃₋₆ aryl, or C₂₋₆ heterocyclyl groups, or R' and R'' may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms; and if Q is -NH-C(=O)-, Y-X may additionally be selected from C₁₋₇ alkyl.

WO 2006/032869 A1

(74) Agents: WATSON, Robert et al.; Newburn Ellis LLP, York House, 25 King's way, London Greater, London WC2B 6EP (GB).

ZW), Hungary (AM, AZ, BY, KU, KY, MD, RU, TJ, TM), Kazakhstan (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TH), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, NE, NG, SN, TD, TG).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GT, GU, HK, HN, IL, IN, JP, KE, KG, KH, KR, KW, KZ, LA, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PK, PL, PT, QA, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KU, KY, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TH), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, NE, NG, SN, TD, TG).

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.

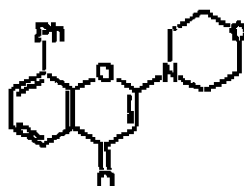
DNA-PK INHIBITORS

The present invention relates to compounds which act as DNA-PK inhibitors, their use and synthesis.

The DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) is a nuclear serine/threonine protein kinase that is activated upon association with DNA. Biochemical and genetic data have revealed this kinase to be composed of a large catalytic subunit, termed DNA-PKcs, and a regulatory component termed Ku. DNA-PK has been shown to be a crucial component of both the DNA double-strand break (DSB) repair machinery and the V(D)J recombination apparatus. In addition, recent work has implicated DNA-PK components in a variety of other processes, including the modulation of chromatin structure and telomere maintenance (Smith, G. C. M. and Jackson, S.P., *Genes and Dev.* 13: 916-934 (1999)).

DNA DSBs are regarded as the most lethal lesion a cell can encounter. To combat the serious threats posed by DNA DSBs, eukaryotic cells have evolved several mechanisms to mediate their repair. In higher eukaryotes, the predominant of these mechanisms is DNA non-homologous end-joining (NHEJ), also known as illegitimate recombination. DNA-PK plays a key role in this pathway. Increased DNA-PK activity has been demonstrated both *in vitro* and *in vivo* and correlates with the resistance of tumour cells IR and bifunctional alkylating agents (Miller C., *et al.*, *Blood*, 92, 2213-2219 (1998), Sirzen F., *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 35, 111-116 (1999)). Therefore, increased DNA-PK activity has been proposed as a cellular and tumour resistance mechanism. Hence, inhibition of DNA-PK with a small molecule inhibitor may prove efficacious in tumours where over-expression is regarded as a resistance mechanism.

It also has been previously found that the PI 3-Kinase inhibitor LY294002

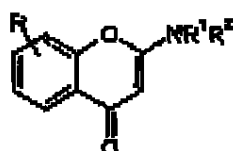


is able to inhibit DNA-PK function *in vitro* (Izzard, R.A., *et al.*, *Cancer Res.* 59: 2581-2586 (1999)). The IC₅₀ (concentration at which 50% of enzyme activity is lost) for LY294002 towards DNA-PK is, at ~1 μM, the same as that for PI 3-kinase. Furthermore it has been

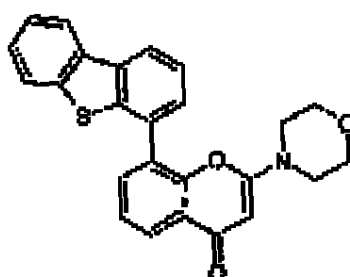
2

shown that LY294002 is also able to weakly sensitize cells to the effects of IR (Rosenzweig, K.E., *et al.*, *Onk. Cancer Res.* 3: 1149-1158 (1999)).

WO 03/021949 describes a number of classes of compounds useful as DNA-PK inhibitors, including 2-amino-chroman-4-ones of the general structure:

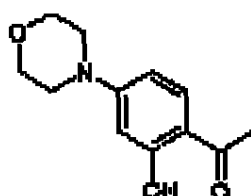


of which:

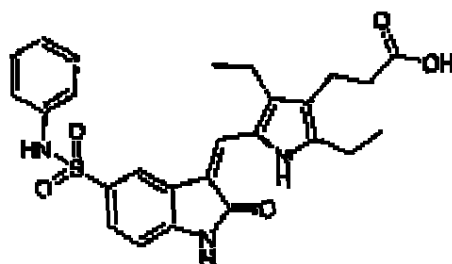


was one example. This compound exhibited an IC₅₀ of 10-12 nM and an SER of 1.3 (see below for methods).

Other examples of a DNA-PK inhibitors include 1(2-hydroxy-4-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanone (Kashishian, A., *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2, 1257-1264 (2003)):



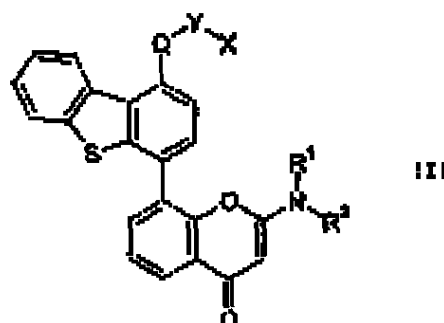
and SU11752 (Ismail, I. H., *et al.*, *Oncogene*, 23, 873-882 (2004))



Given the involvement of DNA-PK in DNA repair processes, and that small molecule inhibitors have been shown to radio- and chemo- sensitise mammalian cells in culture, an application of specific DNA-PK inhibitory drugs would be to act as agents that will enhance the efficacy of both cancer chemotherapy and radiotherapy. DNA-PK inhibitors may also prove useful in the treatment of retroviral mediated diseases. For example it has been demonstrated that loss of DNA-PK activity severely represses the process of retroviral integration (Daniel R. *et al.*, *Science*, 284:544-7 (1999)).

The present inventors have now discovered related compounds which exhibit similar or improved levels of DNA-PK inhibition, whilst possessing other useful properties for use as active pharmaceuticals, in particular improved solubility.

Accordingly, the first aspect of the invention provides a compound of formula I:



and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, wherein:
 R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-7} alkyl group, C_{3-20} heterocyclyl group, or C_{6-20} aryl group, or may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms;

Q is $-NH-C(=O)-$ or $-O-$;

Y is an optionally substituted C_{1-4} alkylene group;

X is selected from SR^3 or NR^4R^5 , wherein,

R^3 , or R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl, C_{3-20} aryl, or C_{3-20} heterocyclyl groups, or R^4 and R^5 may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms;

if Q is $-O-$, X is additionally selected from $-C(=O)-NR^6R^7$, wherein R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl, C_{6-20} aryl, or C_{3-20}

heterocyclyl groups, or R⁶ and R⁷ may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 6 ring atoms; and

if Q is -NH-C(=O)-, -Y-X may additionally selected from C₁₋₇ alkyl.

5

A second aspect of the invention provides a composition comprising a compound of the first aspect and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

10

A third aspect of the invention provides a compound of the first aspect for use in a method of therapy.

A fourth aspect of the invention provides for the use of a compound of the first aspect in the preparation of a medicament for treating a disease ameliorated by the inhibition of DNA-PK.

15

It is preferred that the medicament of the fourth aspect selectively inhibits the activity of DNA-PK compared to PI 3-kinase and/or ATM. Selectivity is an important issue as inhibition of other PI 3-kinase family members may lead to unwanted side-effects associated with the loss of function of those enzymes.

20

In particular, the compounds may be used in the preparation of a medicament for:
(a) use as an adjunct in cancer therapy or for potentiating tumour cells for treatment with ionising radiation or chemotherapeutic agents; or
(b) the treatment of retroviral mediated diseases.

25

A further aspect of the invention provides an active compound as described herein for use in a method of treatment of the human or animal body, preferably in the form of a pharmaceutical composition.

30

Another aspect of the invention provides a method of inhibiting DNA-PK *in vitro* or *in vivo*, comprising contacting a cell with an effective amount of an active compound as described herein.

Definitions

35

C₁₋₇ alkyl: The term "C₁₋₇ alkyl", as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a C₁₋₇ hydrocarbon compound having from 1 to 7 carbon

5

atoms, which may be aliphatic or alicyclic, or a combination thereof, and which may be saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated.

5 Examples of saturated linear C_{1-7} alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, and n-pentyl (amyl).

Examples of saturated branched C_{1-7} alkyl groups include, but are not limited to, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, and neo-pentyl.

10 Examples of saturated alicyclic C_{1-7} alkyl groups (also referred to as " C_{3-7} cycloalkyl" groups) include, but are not limited to, groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl, as well as substituted groups (e.g., groups which comprise such groups), such as methylcyclopropyl, dimethylcyclopropyl, methylcyclobutyl, dimethylcyclobutyl, methylcyclopentyl, dimethylcyclopentyl, methylcyclohexyl, dimethylcyclohexyl,
15 cyclopropylmethyl and cyclohexylmethyl.

Examples of unsaturated C_{1-7} alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as " C_{2-7} alkenyl" groups) include, but are not limited to, ethenyl (vinyl, $-CH=CH_2$), 2-propenyl (allyl, $-CH=CH-CH_2$), isopropenyl ($-C(CH_3)=CH_2$), butenyl, pentenyl,
20 and hexenyl.

Examples of unsaturated C_{1-7} alkyl groups which have one or more carbon-carbon triple bonds (also referred to as " C_{2-7} alkynyl" groups) include, but are not limited to, ethynyl (ethynyl) and 2-propynyl (propargyl).

25 Examples of unsaturated alicyclic (carbocyclic) C_{1-7} alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as " C_{3-7} cycloalkenyl" groups) include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, and cyclohexenyl, as well as substituted groups (e.g., groups which comprise such groups) such as cyclopropenylmethyl and cyclohexenylmethyl.
30

C_{3-20} heterocyclyl: The term " C_{3-20} heterocyclyl", as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a ring atom of a C_{3-20} heterocyclic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused,
35 bridged), and having from 3 to 20 ring atoms, atoms, of which from 1 to 10 are ring

heteroatoms, and wherein at least one of said ring(s) is a heterocyclic ring. Preferably, each ring has from 3 to 7 ring atoms, of which from 1 to 4 are ring heteroatoms. "C₃₋₇" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms.

5 Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one nitrogen ring atom include, but are not limited to, those derived from aziridine, azetidene, pyrrolidines (tetrahydropyrrole), pyrrolene (e.g., 3-pyrrolene, 2,5-dihydropyrrole), 2H-pyrrole or 3H-pyrrole (isopyrrole, isoxazole), piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, and azepine.

10 Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one oxygen ring atom include, but are not limited to, those derived from oxirane, oxetane, oxolane (tetrahydrofuran), oxole (dihydrofuran), oxane (tetrahydropyran), dihydropyran, pyran (C₆), and oxepin. Examples of substituted C₃₋₂₀ heterocyclyl groups include sugars, in cyclic form, for example, furanoses and pyranoses, including, for example, ribose, lyxose, xylose, galactose, sucrose, fructose, and arabinose.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one sulphur ring atom include, but are not limited to, those derived from thirane, thietane, thiolene (tetrahydrothiophene), thiane (tetrahydrothiopyran), and thiopane.

20 Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having two oxygen ring atoms include, but are not limited to, those derived from dioxolane, dioxane, and dioxepane.

25 Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having two nitrogen ring atoms include, but are not limited to, those derived from imidazolidine, pyrazolidine (diazolidine), imidazoline, pyrazoline (dihydropyrazole), and piperazine.

30 Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one nitrogen ring atom and one oxygen ring atom include, but are not limited to, those derived from tetrahydrooxazole, dihydrooxazole, tetrahydroisoxazole, dihydroisoxazole, morpholine, tetrahydrooxazine, dihydrooxazine, and oxazine.

35 Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one oxygen ring atom and one sulphur ring atom include, but are not limited to, those derived from oxathiolane and oxathiane (thioxane).

Examples of C_{3-25} heterocyclyl groups having one nitrogen ring atom and one sulphur ring atom include, but are not limited to, those derived from thiazoline, thiazolidine, and thiomorpholine.

5

Other examples of C_{3-25} heterocyclyl groups include, but are not limited to, oxadiazine and oxathiazine.

10

Examples of heterocyclyl groups which additionally bear one or more oxo ($=O$) groups, include, but are not limited to, those derived from:

C_3 heterocyclics, such as furanone, pyrone, pyrrolidone (pyrrolidinone), pyrazolone (pyrazolinone), imidazolidone, thiazolone, and isothiazolone;

C_4 heterocyclics, such as piperidinone (piperidone), piperidine-2-one, piperazinone, piperazine-2-one, pyridazinone, and pyrimidinone (e.g., cytosine, thymine, uracil), and

15

barbituric acid; fused heterocyclics, such as oxindole, purinone (e.g., guanine), benzoxazolinone, benzopyrone (e.g., coumarin);

cyclic anhydrides ($-C(=O)-O-C(=O)-$ in a ring), including but not limited to maleic anhydride, succinic anhydride, and glutaric anhydride;

20

cyclic carbonates ($-O-C(=O)-O-$ in a ring), such as ethylene carbonate and 1,2-propylene carbonate;

imides ($-C(=O)-NR-C(=O)-$ in a ring), including but not limited to, succinimide, maleimide, phthalimide, and glutarimide;

25

lactones (cyclic esters, $-O-C(=O)-$ in a ring), including, but not limited to, β -propiolactone, γ -butyrolactone, δ -valerolactone (2-piperidone), and ϵ -caprolactone;

lactams (cyclic amides, $-NR-C(=O)-$ in a ring), including, but not limited to, β -propiolactam, γ -butyrolactam (2-pyrrolidone), δ -valerolactam, and ϵ -caprolactam;

cyclic carbamates ($-O-C(=O)-NR-$ in a ring), such as 2-oxazolidone;

cyclic ureas ($-NR-C(=O)-NR-$ in a ring), such as 2-imidazolidone and pyrimidine-2,4-dione (e.g., thymine, uracil).

30

C_{6-25} aryl: The term " C_{6-25} aryl", as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from an aromatic ring atom of a C_{6-25} aromatic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., fused), and having from 6 to 20 ring

8

atoms, and wherein at least one of said ring(s) is an aromatic ring. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms.

5 The ring atoms may be all carbon atoms, as in "carboceryl groups", in which case the group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀ carboceryl" group.

10 Examples of C₅₋₂₀ aryl groups which do not have ring heteroatoms (i.e. C₅₋₂₀ carboceryl groups) include, but are not limited to, those derived from benzene (i.e. phenyl) (C₆), naphthalene (C₁₀), anthracene (C₁₄), phenanthrene (C₁₄), naphthacene (C₁₈), and pyrene (C₁₈).

Examples of aryl groups which comprise fused rings, one of which is not an aromatic ring, include, but are not limited to, groups derived from indane and fluorene.

15 Alternatively, the ring atoms may include one or more heteroatoms, including but not limited to oxygen, nitrogen, and sulphur, as in "heteroceryl groups". In this case, the group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀ heteroaryl" group, wherein "C₅₋₂₀" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms, of which from 0 to 4 are ring heteroatoms.

20 Examples of C₅₋₂₀ heteroaryl groups include, but are not limited to, C₅ heteroaryl groups derived from furan (oxole), thiophene (thiole), pyrrole (azole), imidazole (1,3-diazole), pyrazole (1,2-diazole), triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, and oxatriazole; and C₆ heteroaryl groups derived from isoxazine, pyridine (azine), pyridazine (1,2-diazine), pyrimidine (1,3-diazine; e.g., cytosine, thymine, uracil), pyrazine (1,4-diazine), triazine, tetrazole, and oxadiazole (furazan).

30 Examples of C₅₋₂₀ heterocyclic groups (some of which are C₅₋₂₀ heteroaryl groups) which comprise fused rings, include, but are not limited to, C₈ heterocyclic groups derived from benzofuran, isobenzofuran, indole, isoindole, purine (e.g., adenine, guanine), benzothiophene, benzimidazole; C₁₀ heterocyclic groups derived from quinoline, isoquinoline, benzodiazine, pyridopyridine, quinoxaline; C₁₃ heterocyclic groups derived from carbazole, dibenzothiophene, dibenzofuran; C₁₄ heterocyclic groups derived from acridine, xanthene, phenoxathin, phenazine, phenoxazine, phenothiazine.

35

The above C_{1-7} alkyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{6-10} aryl groups whether alone or part of another substituent, may themselves optionally be substituted with one or more groups selected from themselves and the additional substituents listed below.

5 Halo: -F, -Cl, -Br, and -I.

Hydroxy: -OH.

10 Ether: -OR, wherein R is an ether substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group (also referred to as a C_{1-7} alkoxy group, discussed below), a C_{3-6} heterocyclyl group (also referred to as a C_{3-6} heterocyclioxy group), or a C_{6-10} aryl group (also referred to as a C_{6-10} aryloxy group), preferably a C_{1-7} alkyl group.

15 C_{1-7} alkoxy: -OR, wherein R is a C_{1-7} alkyl group. Examples of C_{1-7} alkoxy groups include, but are not limited to, -OCH₃ (methoxy), -OCH₂CH₃ (ethoxy) and -OC(CH₃)₃ (tert-butoxy).

20 Oxo (keto, -one): =O. Examples of cyclic compounds and/or groups having, as a substituent, an oxo group (=O) include, but are not limited to, carbocycles such as cyclopentanone and cyclohexanone; heterocycles, such as pyrone, pyrrolidone, pyrazolone, pyrazolinone, piperidone, piperidinedione, piperazinedione, and imidazolidone; cyclic anhydrides, including but not limited to maleic anhydride and succinic anhydride; cyclic carbonates, such as propylene carbonate; imides, including but not limited to, succinimide and maleimide; lactones (cyclic esters, -O-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β -propiolactone, γ -butyrolactone, δ -valerolactone, and ϵ -caprolactone; and lactams (cyclic amides, -NH-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β -propiolactam, γ -butyrolactam (2-pyrrolidone), δ -valerolactam, and ϵ -caprolactam.

30 Imino (imine): =NR, wherein R is an imino substituent, for example, hydrogen, C_{1-7} alkyl group, a C_{3-6} heterocyclyl group, or a C_{6-10} aryl group, preferably hydrogen or a C_{1-7} alkyl group. Examples of ester groups include, but are not limited to, =NH, =NMe, =NEt, and =NPh.

Formyl (carbaldehyde, carboxaldehyde): -C(=O)H.

Acyl (keto): $-C(=O)R$, wherein R is an acyl substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group (also referred to as C_{1-7} alkylacyl or C_{1-7} alkanyl), a C_{3-20} heterocyclyl group (also referred to as C_{3-20} heterocyclylacyl), or a C_{6-20} aryl group (also referred to as C_{6-20} arylacyl), preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of acyl groups include, but are not limited to, $-C(=O)CH_3$ (acetyl),
 5 $-C(=O)CH_2CH_3$ (propionyl), $-C(=O)C(CH_3)_3$ (butyryl), and $-C(=O)Ph$ (benzoyl, phenone).

Carboxy (carboxylic acid): $-COOH$.

Ester (carboxylate, carboxylic acid ester, oxycarbonyl): $-C(=O)OR$, wherein R is an ester substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of ester groups include, but are not limited to,
 10 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, and $-C(=O)OPh$.

Acyloxy (reverse ester): $-OC(=O)R$, wherein R is an acyloxy substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of acyloxy groups include, but are not limited to, $-OC(=O)CH_3$ (aceoxy),
 15 $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, and $-OC(=O)CH_2Ph$.

Amido (carbamoyl, carbamyl, aminocarbonyl, carboxamide): $-C(=O)NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of amido groups include, but are not limited to, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$,
 20 $-C(=O)NHCH_2CH_3$, and $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, as well as amido groups in which R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic structure as in, for example, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, thiomorpholinocarbonyl, and
 25 piperazinocarbonyl.

Acylamido (acylamino): $-NR^1C(=O)R^2$, wherein R^1 is an amide substituent, for example, hydrogen, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably hydrogen or a C_{1-7} alkyl group, and R^2 is an acyl substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably hydrogen or a C_{1-7} alkyl group. Examples of acylamide groups include, but are not limited to, $-NHC(=O)CH_3$,
 30 $-NHC(=O)CH_2CH_3$, and $-NHC(=O)Ph$. R^1 and R^2 may together form a cyclic structure, as in, for example, succinimidyl, maleimidyl and phthalimidyl.

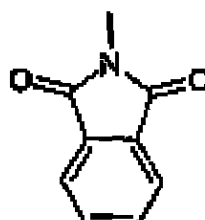
11



succinimidyl



maleimidyl



phthalimidyl

Acylureido: $-N(R^1)C(O)NR^2C(O)R^3$ wherein R^1 and R^2 are independently ureido substituents, for example, hydrogen, a C_{1-7} alkyl group, a C_{2-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably hydrogen or a C_{1-7} alkyl group. R^3 is an acyl group as defined for acyl groups. Examples of acylureido groups include, but are not limited to, $-NHCONHC(O)H$, $-NHCONMeC(O)H$, $-NHCONEtC(O)H$, $-NHCONMeC(O)Me$, $-NHCONEtC(O)Et$, $-NMeCONHC(O)Et$, $-NMeCONHC(O)Me$, $-NMeCONHC(O)Et$, $-NMeCONMeC(O)Me$, $-NMeCONEtC(O)Et$, and $-NMeCONHC(O)Ph$.

Carbamate: $-NR^1-C(O)-OR^2$ wherein R^1 is an amino substituent as defined for amino groups and R^2 is an ester group as defined for ester groups. Examples of carbamate groups include, but are not limited to, $-NH-C(O)-O-Me$, $-NMe-C(O)-O-Me$, $-NH-C(O)-O-Et$, $-NMe-C(O)-O-t-butyl$, and $-NH-C(O)-O-Ph$.

Thioamido (thiocarbonyl): $-C(=S)NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of amido groups include, but are not limited to, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, and $-C(=S)NHCH_2CH_3$.

Tetrazolyl: a five membered aromatic ring having four nitrogen atoms and one carbon atom,



Amino: $-NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, for example, hydrogen, a C_{1-7} alkyl group (also referred to as C_{1-7} alkylamino or di- C_{1-7} alkylamino), a C_{2-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably H or a C_{1-7} alkyl group, or, in the case of a "cyclic" amino group, R^1 and R^2 , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms. Examples of amino groups include, but are not limited to, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, and

-NHPh. Examples of cyclic amino groups include, but are not limited to, aziridino, azetidino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, and thiomorpholino.

5 Imino: =NR, wherein R is an imino substituent, for example, for example, hydrogen, a C₁₋₇ alkyl group, a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₆₋₂₀ aryl group, preferably H or a C₁₋₇ alkyl group.

10 Amidine: -C(=NR)NR₂, wherein each R is an amidine substituent, for example, hydrogen, a C₁₋₇ alkyl group, a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₆₋₂₀ aryl group, preferably H or a C₁₋₇ alkyl group. An example of an amidine group is -C(=NH)NH₂.

15 Carbazoyl (hydrazinocarbonyl): -C(O)-NN-Rⁱ wherein Rⁱ is an amino substituent as defined for amino groups. Examples of azino groups include, but are not limited to, -C(O)-NN-H, -C(O)-NN-Me, -C(O)-NN-Et, -C(O)-NN-Ph, and -C(O)-NN-CH₂-Ph.

20 Nitro: -NO₂.

Nitroso: -NO.

Azido: -N₃.

25 Cyano (nitrile, carbonitrile): -CN.

Isocyano: -NC.

30 Cyanato: -OCN.

Isocyanato: -NCO.

Thiocyano (thiocyanato): -SCN.

35 Isothiocyano (isothiocyanato): -NCS.

Sulphydryl (thiol, mercapto): -SH.

Thioether (sulfide): $-SR$, wherein R is a thioether substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group (also referred to as a C_{1-7} alkylthio group), a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of C_{1-7} alkylthio groups include, but are not limited to, $-SCH_3$ and $-SCH_2CH_3$.

5

Disulfide: $-SS-R$, wherein R is a disulfide substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group (also referred to herein as C_{1-7} alkyl disulfide). Examples of C_{1-7} alkyl disulfide groups include, but are not limited to, $-SSCH_3$ and $-SSCH_2CH_3$.

10

Sulfone (sulfonyl): $-S(=O)_2R$, wherein R is a sulfone substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group.

Examples of sulfone groups include, but are not limited to, $-S(=O)_2CH_3$ (methanesulfonyl, mesyl), $-S(=O)_2CF_3$ (triflyl), $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2C_6H_5$ (mesityl), $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (tresyl), $-S(=O)_2Ph$ (phenylsulfonyl), 4-methylphenylsulfonyl (tosyl), 4-bromophenylsulfonyl (brosyl), and 4-nitrophenyl (nosyl).

15

Sulfinic (sulfinyl, sulfoxido): $-S(=O)R$, wherein R is a sulfinic substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group.

20

Examples of sulfinic groups include, but are not limited to, $-S(=O)CH_3$ and $-S(=O)CH_2CH_3$.

Sulfonyloxy: $-OS(=O)_2R$, wherein R is a sulfonyloxy substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group.

Examples of sulfonyloxy groups include, but are not limited to, $-OS(=O)_2CH_3$ and

25

$-OS(=O)_2CH_2CH_3$.

Sulfinyloxy: $-OS(=O)R$, wherein R is a sulfinyloxy substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfinyloxy groups include, but are not limited to, $-OS(=O)CH_3$ and $-OS(=O)CH_2CH_3$.

30

Sulfamino: $-NR^1S(=O)_2OH$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups. Examples of sulfamino groups include, but are not limited to, $-NHS(=O)_2OH$ and $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.

Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfonamino substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfonamino groups include, but are not limited to, $-NHS(=O)_2CH_3$ and $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.

5

Sulfinamino: $-NR^1S(=O)R$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfinamino substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfinamino groups include, but are not limited to, $-NHS(=O)CH_3$ and $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$.

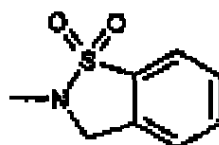
10

Sulfamyl: $-S(=O)NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of sulfamyl groups include, but are not limited to, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ and $-S(=O)NHPH$.

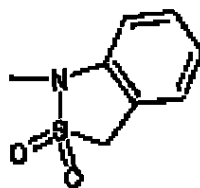
15

Sulfonaminox: $-NR^1S(=O)_2R$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfonamino substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{6-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfonamino groups include, but are not limited to, $-NHS(=O)_2CH_3$ and $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$. A special class of sulfonamino groups are those derived from sulfams – in these groups one of R^1 and R is a C_{6-20} aryl group, preferably phenyl, whilst the other of R^1 and R is a bidentate group which links to the C_{6-20} aryl group, such as a bidentate group derived from a C_{1-7} alkyl group. Examples of such groups include, but are not limited to:

20

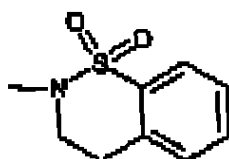


2,5-dihydro-benzu[d]isothiazole-1,1-dioxide-2-yl



1,3-dihydro-benzo[c]isothiazole-2,2-dioxide-1-yl

16



3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide-2-yl

Phosphoramidite: $-OP(OR^1)NR^2_2$, where R^1 and R^2 are phosphoramidite substituents, for example, -H, a (optionally substituted) C_{1-7} alkyl group, a C_{3-25} heterocyclyl group, or a C_{6-25} aryl group, preferably -H, a C_{1-7} alkyl group, or a C_{6-20} aryl group. Examples of phosphoramidite groups include, but are not limited to, $-OP(OCH_2CH_3)N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)N(i-Pr)_2$, and $-OP(OCH_2CH_2CN)N(i-Pr)_2$.

Phosphoramidate: $-OP(=O)(OR^1)NR^2_2$, where R^1 and R^2 are phosphoramidate substituents, for example, -H, a (optionally substituted) C_{1-7} alkyl group, a C_{3-25} heterocyclyl group, or a C_{6-25} aryl group, preferably -H, a C_{1-7} alkyl group, or a C_{6-20} aryl group. Examples of phosphoramidate groups include, but are not limited to, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)N(CH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)N(i-Pr)_2$, and $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)N(i-Pr)_2$.

In many cases, substituents may themselves be substituted. For example, a C_{1-7} alkoxy group may be substituted with, for example, a C_{1-7} alkyl (also referred to as a C_{1-7} alkyl- C_{1-7} alkoxy group), for example, cyclohexylmethoxy, a C_{3-25} heterocyclyl group (also referred to as a C_{3-25} aryl- C_{1-7} alkoxy group), for example phthalimidethoxy, or a C_{6-25} aryl group (also referred to as a C_{6-25} aryl- C_{1-7} alkoxy group), for example, benzyloxy.

C_{1-5} Alkylene: The term " C_{1-5} alkylene", as used herein, pertains to a bidentate moiety obtained by removing two hydrogen atoms, either both from the same carbon atom, or one from each of two different carbon atoms, of an aliphatic linear hydrocarbon compound having from 1 to 5 carbon atoms (unless otherwise specified), which may be saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated. Thus, the term "alkylene" includes the subclasses alkenylene, alkynylene, etc., discussed below.

Examples of saturated C_{1-5} alkylene groups include, but are not limited to, $-(CH_2)_n-$ where n is an integer from 1 to 5, for example, $-CH_2-$ (methylene), $-CH_2CH_2-$ (ethylene), $-CH_2CH_2CH_2-$ (propylene), and $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (butylene).

Examples of partially unsaturated C₁₋₄ alkylene groups include, but is not limited to, -CH=CH- (vinylene), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH- and -CH=CH-CH=CH-CH₂-.

5 The substituent groups listed above may be substituents on an alkylene group.

Includes Other Forms

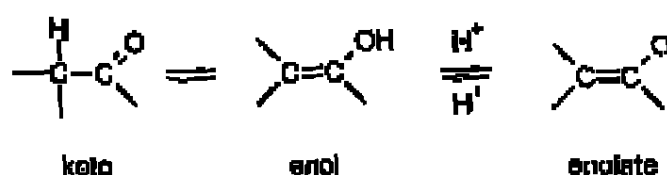
10 included in the above are the well known ionic, salt, solvate, and protected forms of these substituents. For example, a reference to carboxylic acid (-COOH) also includes the anionic (carboxylate) form (-COO⁻), a salt or solvate thereof, as well as conventional protected forms. Similarly, a reference to an amino group includes the protonated form (-N⁺HR¹R²), a salt or solvate of the amino group, for example, a hydrochloride salt, as well as conventional protected forms of an amino group. Similarly, a reference to a hydroxyl group also includes the anionic form (-O⁻), a salt or solvate thereof, as well as conventional protected forms of a
15 hydroxyl group.

Isomers, Salts, Solvates, Protected Forms, and Products

20 Certain compounds may exist in one or more particular geometric, optical, enantiomeric, diastereomeric, epimeric, stereoisomeric, tautomeric, conformational, or anomeric forms, including but not limited to, cis- and trans-forms; E- and Z-forms; o-, t-, and r- forms; endo- and exo-forms; R-, S-, and meso-forms; D- and L-forms; d- and l-forms; (+) and (-) forms; keto-, enol-, and enolate-forms; syn- and anti-forms; synclinal- and anticlinal-forms; α- and β-forms; axial and equatorial forms; boat-, chair-, twist-, envelope-, and halfchair-forms; and combinations thereof, hereinafter collectively referred to as "isomers" (or "isomeric forms").

25 Note that, except as discussed below for tautomeric forms, specifically excluded from the term "isomers", as used herein, are structural (or constitutional) isomers (i.e. isomers which differ in the connections between atoms rather than merely by the position of atoms in space). For example, a reference to a methoxy group, -OCH₃, is not to be construed as a reference to its structural isomer, a hydroxymethyl group, -CH₂OH. Similarly, a reference to ortho-chlorophenyl is not to be construed as a reference to its structural isomer, meta-chlorophenyl. However, a reference to a class of structures may well include structurally isomeric forms falling within that class (e.g., C₁₋₃ alkyl includes n-propyl and iso-propyl; butyl includes n-, iso-, sec-, and tert-butyl; methoxyphenyl includes ortho-, meta-, and para-methoxyphenyl).
30
35

The above exclusion does not pertain to tautomeric forms, for example, keto-, enol-, and enolate-forms, as in, for example, the following tautomeric pairs: keto/enol (illustrated below), imine/enamine, amidofrinal alcohol, amidine/amidine, nitroso/oxime, thioketone/thioethiol, N-nitroso/hydroxyazo, and nitroaci-nitro.



Note that specifically included in the term "isomer" are compounds with one or more isotopic substitutions. For example, H may be in any isotopic form, including ^1H , ^2H (D), and ^3H (T); C may be in any isotopic form, including ^{12}C , ^{13}C , and ^{14}C ; O may be in any isotopic form, including ^{16}O and ^{18}O ; and the like.

Unless otherwise specified, a reference to a particular compound includes all such isomeric forms, including (wholly or partially) racemic and other mixtures thereof. Methods for the preparation (e.g., asymmetric synthesis) and separation (e.g., fractional crystallization and chromatographic means) of such isomeric forms are either known in the art or are readily obtained by adapting the methods taught herein, or known methods, in a known manner.

Unless otherwise specified, a reference to a particular compound also includes ionic, salt, solvate, and protected forms of thereof, for example, as discussed below.

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding salt of the active compound, for example, a pharmaceutically-acceptable salt. Examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.

For example, if the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g., $-\text{COOH}$ may be $-\text{COO}^-$), then a salt may be formed with a suitable cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali metal ions such as Na^+ and K^+ , alkaline earth cations such as Ca^{2+} and Mg^{2+} , and other cations such as Al^{3+} . Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH_4^+) and substituted ammonium ions (e.g., NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Examples of some suitable substituted ammonium ions are those derived from: ethylamine, diethylamine,

dicyclohexylamine, triethylamine, butylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diisopropylamine, piperazine, benzylamine, phenylbenzylamine, choline, meglumine, and tromethamine, as well as amino acids, such as lysine and arginine. An example of a common quaternary ammonium ion is $N(CH_3)_4^+$.

5

If the compound is cationic, or has a functional group which may be cationic (e.g., $-NH_2$ may be $-NH_3^+$), then a salt may be formed with a suitable anion. Examples of suitable inorganic anions include, but are not limited to, those derived from the following inorganic acids: hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulphuric, sulphurous, nitric, nitrous, phosphoric, and phosphorous. Examples of suitable organic anions include, but are not limited to, those derived from the following organic acids: acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, palmitic, lactic, malic, pimelic, tartaric, citric, gluconic, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, aspartic, benzoic, cinnamic, pyruvic, salicylic, sulfarilic, 2-allyloxybenzoic, fumaric, phenylsulfonic, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, pantoic, isethionic, valeric, lactobionic, and gluconic. Examples of suitable polymeric anions include, but are not limited to, those derived from the following polymeric acids: tannic acid, carboxymethyl cellulose.

10

15

20

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding solvate of the active compound. The term "solvate" is used herein in the conventional sense to refer to a complex of solute (e.g. active compound, salt of active compound) and solvent. If the solvent is water, the solvate may be conveniently referred to as a hydrate, for example, a mono-hydrate, a di-hydrate, a tri-hydrate, etc.

25

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in a chemically protected form. The term "chemically protected form", as used herein, pertains to a compound in which one or more reactive functional groups are protected from undesirable chemical reactions, that is, are in the form of a protected or protecting group (also known as a masked or masking group or a blocked or blocking group). By protecting a reactive functional group, reactions involving other unprotected reactive functional groups can be performed, without affecting the protected group; the protecting group may be removed, usually in a subsequent step, without substantially affecting the remainder of the molecule. See, for example, Protective Groups In Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1999).

30

35

For example, a hydroxy group may be protected as an ether (-OR) or an ester (-OC(=O)R), for example, as: a t-butyl ether; a benzyl, benzhydryl (diphenylmethyl), or trityl (triphenylmethyl) ether; a trimethylsilyl or t-butyl dimethylsilyl ether, or an acetyl ester (-OC(=O)CH₃, -OAc).

5

For example, an aldehyde or ketone group may be protected as an acetal or ketal, respectively, in which the carbonyl group (>C=O) is converted to a diether (>C(OR)₂), by reaction with, for example, a primary alcohol. The aldehyde or ketone group is readily regenerated by hydrolysis using a large excess of water in the presence of acid.

10

For example, an amine group may be protected, for example, as an amide or a urethane, for example, as: a methyl amide (-NHCO-CH₃); a benzyloxy amide (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Gbz); as a t-butoxy amide (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); a 2-biphenyl-2-propoxy amide (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc); as a 9-fluorenylmethoxy amide (-NH-Fmoc), as a 6-nitroveratryloxy amide (-NH-Nvoc), as a 2-trimethylsilylethoxy amide (-NH-Teco), as a 2,2,2-trichloroethyloxy amide (-NH-Troc), as an allyloxy amide (-NH-Alloc), as a 2-(phenylsulphonyl)ethyloxy amide (-NH-Psec); or, in suitable cases, as an N-oxide (>NO⁺).

15

For example, a carboxylic acid group may be protected as an ester for example, as: a C₁₋₇ alkyl ester (e.g. a methyl ester; a t-butyl ester); a C₁₋₇ haloalkyl ester (e.g., a C₁₋₇ trihaloalkyl ester); a triC₁₋₇ alkylsilyl-C₁₋₇ alkyl ester; or a C₆₀₀ aryl-C₁₋₇ alkyl ester (e.g. a benzyl ester; a nitrobenzyl ester); or as an amide, for example, as a methyl amide.

20

For example, a thiol group may be protected as a thioether (-SR), for example, as: a benzyl thioether; an acetamidomethyl ether (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

25

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in the form of a prodrug. The term "prodrug", as used herein, pertains to a compound which, when metabolised (e.g. *in vivo*), yields the desired active compound. Typically, the prodrug is inactive, or less active than the active compound, but may provide advantageous handling, administration, or metabolic properties.

30

For example, some prodrugs are esters of the active compound (e.g. a physiologically acceptable metabolically labile ester). During metabolism, the ester group (-C(=O)OR) is cleaved to yield the active drug. Such esters may be formed by esterification, for example,

35

of any of the carboxylic acid groups ($-C(=O)OH$) in the parent compound, with, where appropriate, prior protection of any other reactive groups present in the parent compound, followed by deprotection if required. Examples of such metabolically labile esters include those wherein R is C_{1-7} alkyl (e.g. -Me, -Et); C_{1-7} aminoalkyl (e.g. aminoethyl; 2-(N,N-diethylamino)ethyl; 2-(4-morpholino)ethyl); and acyloxy- C_{1-7} alkyl (e.g. acyloxymethyl; acyloxyethyl; e.g. pivaloyloxymethyl; acetyloxymethyl; 1-acetoxyethyl; 1-(1-methoxy-1-methyl)ethyl-carboxyloxyethyl; 1-(benzyloxy)ethyl; isopropoxy-carboxyloxymethyl; 1-isopropoxy-carboxyloxyethyl; cyclohexyl-carboxyloxymethyl; 1-cyclohexyl-carboxyloxyethyl; cyclohexyloxy-carboxyloxymethyl; 1-cyclohexyloxy-carboxyloxyethyl; (4-tetrahydropyranyloxy) carboxyloxymethyl; 1-(4-tetrahydropyranyloxy)carboxyloxyethyl; (4-tetrahydropyranyl)carboxyloxymethyl; and 1-(4-tetrahydropyranyl)carboxyloxyethyl).

Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound. For example, the prodrug may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

Selective Inhibition

'Selective inhibition' means the inhibition of one enzyme to a greater extent than the inhibition of one or more other enzymes. This selectivity is measurable by comparing the concentration of a compound required to inhibit 50% of the activity (IC_{50}) of one enzyme against the concentration of the same compound required to inhibit 50% of the activity (IC_{50}) of the other enzyme (see below). The result is expressed as a ratio. If the ratio is greater than 1, then the compound tested exhibits some selectivity in its inhibitory action.

The compounds of the present invention preferably exhibit a selectivity of greater than 3, 10, 20 or 50 against DNA-PK over PI 3-kinase.

The compounds of the present invention preferably exhibit a selectivity of greater than 5, 10, 50 or 100 against DNA-PK over ATM.

It is preferred that the IC_{50} s used to determine selectivity are determined using the methods described in WO 03/024949, which is herein incorporated by reference.

Further Preferences

When Q is $-NH-C(=O)-$, X is preferably NR^4R^5 . It is further preferred that Y is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group, more preferably an optionally substituted C_{1-2} alkylene group and most preferably a C_{1-2} alkylene group.

5

When Q is $-O-$ and X is NR^4R^5 , then Y is preferably an optionally substituted C_{1-3} alkylene group, more preferably an optionally substituted C_{1-2} alkylene group and most preferably a C_{1-2} alkylene group.

10

In some embodiments, R^4 and R^5 are preferably independently selected from H and optionally substituted C_{1-7} alkyl, more preferably H and optionally substituted C_{1-4} alkyl and most preferably H and optionally substituted C_{1-2} alkyl. Preferred optional substituents include, but are not limited to, hydroxy, methoxy, $-NH_2$, optionally substituted C_6 -aryl and optionally substituted C_{2-6} heterocyclyl.

15

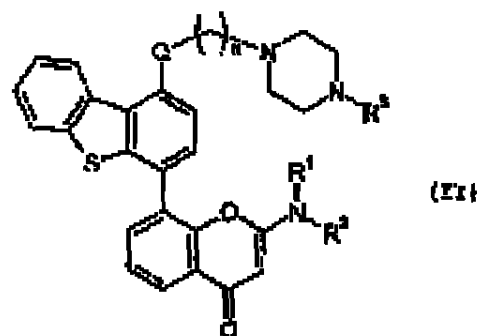
In other embodiments, R^4 and R^5 form, together with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms. Preferably, the heterocyclic ring has 5 to 7 ring atoms. Examples of preferred groups include, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl and tetrahydropyrrolo.

20

These groups may be substituted, and a particularly preferred group is optionally substituted piperazinyl, where the substituent is preferably on the para-nitrogen atom. Preferred N-substituents include optionally substituted C_{1-4} alkyl, optionally substituted C_6 aryl and acyl (with a C_{1-4} alkyl group as the acyl substituent).

25

Some preferred compounds of the present invention can be represented by formula II:



wherein

R^1 , R^2 and Q are as defined for formula I;

n is 1 to 7, preferably 1-4 and most preferably 1 or 2; and

R^6 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl (preferably optionally substituted C_{1-4} alkyl), optionally substituted C_{6-20} aryl (preferably optionally substituted C_6 aryl), and acyl (where the acyl substituent is preferably C_{1-4} alkyl).

- 5 The preferences for R^6 and R^7 may be the same as for R^4 and R^5 expressed above.

- 10 In formula I (and formula II), when R^1 and R^2 form, along with the nitrogen atom to which they are attached, a heterocyclic ring having from 4 to 8 atoms, this may form part of a C_{4-20} heterocyclyl group defined above (except with a minimum of 4 ring atoms), which must contain at least one nitrogen ring atom. It is preferred that R^1 and R^2 form, along with the nitrogen atom to which they are attached, a heterocyclic ring having 5, 6 or 7 atoms, more preferably 6 ring atoms.

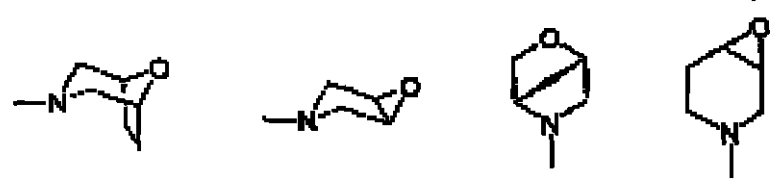
- 15 Single rings having one nitrogen atom include azetidine, azetidine, pyrrolidine (tetrahydropyrrole), pyrroline (e.g., 3-pyrroline, 2,5-dihydropyrrole), 2H-pyrrole or 3H-pyrrole (isopyrrole, isoazole), piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, and azepine; two nitrogen atoms include imidazolidine, pyrazolidine (diazolidine), imidazoline, pyrazoline (dihydropyrazole), and piperazine; one nitrogen and one oxygen include tetrahydrooxazole, dihydrooxazole, tetrahydroisoxazole, dihydroisoxazole, morpholine, tetrahydrooxazine, 20 dihydrooxazine, and oxazine; one nitrogen and one sulphur include thiazoline, thiazolidine, and thiomorpholine.

- 25 Preferred rings are those containing one heteroatom in addition to the nitrogen, and in particular, the preferred heteroatoms are oxygen and sulphur. Thus preferred groups include morpholino, thiomorpholino, thiazolynyl. Preferred groups without a further heteroatom include pyrrolidino.

The most preferred groups are morpholino and thiomorpholino.

- 30 As mentioned above, these heterocyclic groups may themselves be substituted; a preferred class of substituent is a C_{1-7} alkyl group. When the heterocyclic group is morpholino, the substituent group or groups are preferably methyl or ethyl, and more preferably methyl. A sole methyl substituent is most preferably in the 2 position.

As well as the single ring groups listed above, rings with bridges or cross-links are also envisaged. Examples of these types of ring where the group contains a nitrogen and an oxygen atom are:



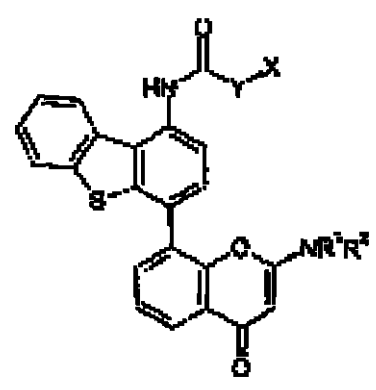
5

These are named 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, 6-oxa-8-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, and 7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl, respectively.



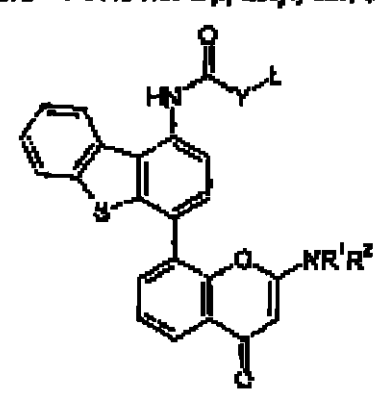
10 General Synthesis Methods

Compounds of formula 1, where Q is -NH-C(=O)- can be represented as Formula 1:



Formula 1

These compounds, where -Y-X is not C₁₋₇ alkyl, can be made from compounds of formula 2:

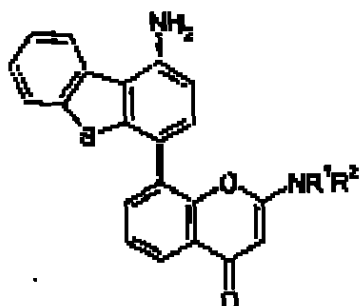


Formula 2

15 wherein L is chloro or bromo, by reacting with the appropriate amine or thiol. This reaction can be carried at room temperature, or may be heated, if necessary.

Compounds of formula 2 can be synthesised by the reaction of a compound of formula 3:

24



Formula 3

with a compound of formula 4:



Formula 4

In the presence of an organic base, for example, triethylamine.

5

Compounds of formula 1 where $-Y-X$ is C_{1-20} alkyl can be synthesised by the reaction of a compound of formula 3 with a compound of formula 4a:

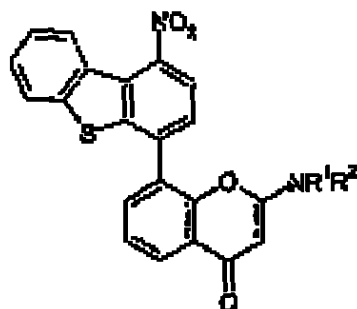


Formula 4a

In the presence of an organic base, for example, triethylamine.

10

The compounds of formula 3 may be synthesised by reducing a compound of formula 5:



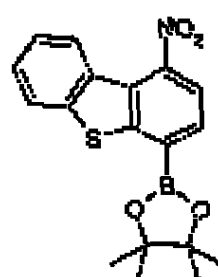
Formula 5

using an appropriate reducing agent, for example, zinc in acetic acid.

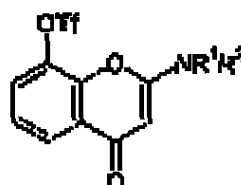
15

Compounds of formula 5 can be synthesised by the Suzuki-Miyaura coupling of compounds of formula 6 and 7:

25



Formula 6

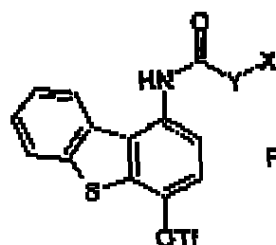


Formula 7

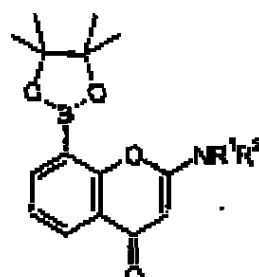
This method is described in WO 03/024949 (Synthesis route 7c) – the boronic ester used can be replaced by equivalent boron groups.

- 5 Routes to compounds of formula 7 are described in WO 03/024949 (Synthesis Route 6).

Compounds of formula 1 where –Y–X is C₁₋₇ alkyl can also be synthesised by the Suzuki-Miyaura coupling compounds of formula 8 and 9:

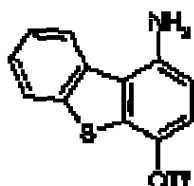


Formula 8



Formula 9

- 10 Compounds of formula 8 may be synthesised from a compound of formula 10:



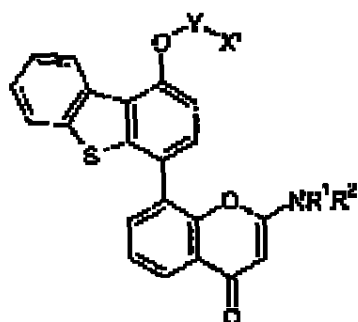
Formula 10

by reaction with the appropriate acid anhydride in , for example, pyridine.

- 15 Compounds of formula 9 may be synthesised from compounds of formula 8 by reaction with the appropriate boron reagent.

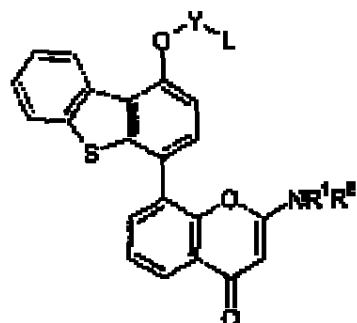
Compounds of formula 1, where Q is –O– and X is selected from SR^d or NR^dR^d can be represented as Formula 11:

28



Formula 11

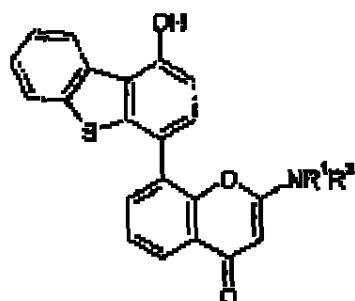
wherein X' represents SR³ or NR⁴R⁵. These compounds can be synthesised from compounds of formula 12;



Formula 12

- 5 wherein L is chloro or bromo, by reacting with the appropriate amine or thiol. This reaction can be carried at room temperature, or may be heated, if necessary.

Compounds of formula 12 can be synthesised by the reaction of a compound of formula 13:



Formula 13

- 10 with a compound of formula 14:



Formula 14

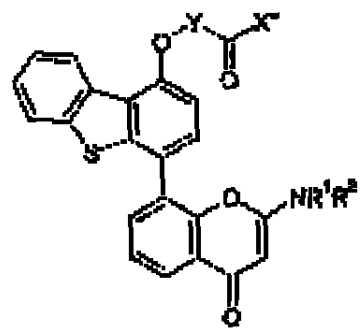
in the presence of, for example, potassium carbonate.

- 15 Compounds of formula 13 can be synthesised from compounds of formula 3 using a diazotisation-hydrolysis procedure. This first converts the amino group into the diazonium

fluoroborate salt, for example, using HBF_4 and butyl nitrite, which is then hydrolysed using, for example, aqueous copper (I) oxide-copper (II) nitrate.

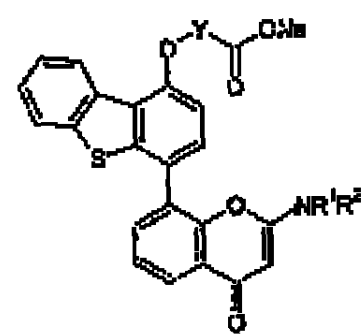
Compounds of formula I, where Q is $-\text{O}-$ and X is $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$ can be represented as

5 Formula 16:



Formula 16

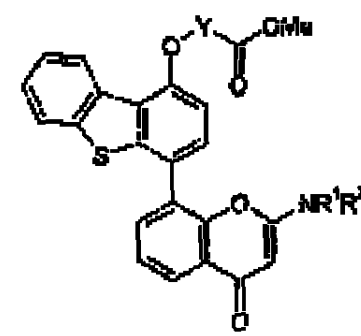
wherein X represents NR^1R^2 . These compounds can be synthesised from compounds of formula 16:



Formula 16

10 by reaction with the appropriate amine in the presence of HBTU and HOBT.

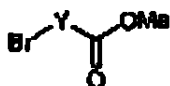
Compounds of formula 16 can be made from compounds of formula 17:



Formula 17

15 by reaction with sodium hydroxide in methanol. The compounds of formula 17 can be synthesised from compounds of formula 10 by reaction with a compound of formula 16:

28



Formula 18

in the presence of, for example, potassium carbonate.

Use of Compounds of the Invention

- 5 The present invention provides active compounds, specifically, active 8-[1-substituted-dibenzothiophen-4-yl]-2-morpholin-4-yl-chromen-4-ones.

10 The term 'active', as used herein, pertains to compounds which are capable of inhibiting DNA-PK activity, and specifically includes both compounds with intrinsic activity (drugs) as well as prodrugs of such compounds, which prodrugs may themselves exhibit little or no intrinsic activity.

One assay which may be used in order to assess the DNA-PK inhibition offered by a particular compound is described in the examples below.

15

The present invention further provides a method of inhibiting DNA-PK inhibition in a cell, comprising contacting said cell with an effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutically acceptable composition. Such a method may be practised *in vitro* or *in vivo*.

20

For example, a sample of cells (e.g. from a tumour) may be grown *in vitro* and an active compound brought into contact with said cells in conjunction with agents that have a known curative effect, and the enhancement of the curative effect of the compound on those cells observed.

25

The present invention further provides active compounds which inhibit DNA-PK activity as well as methods of inhibiting DNA-PK activity comprising contacting a cell with an effective amount of an active compound, whether *in vitro* or *in vivo*.

30

The invention further provides active compounds for use in a method of treatment of the human or animal body. Such a method may comprise administering to such a subject a therapeutically-effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutical composition.

The term "treatment", as used herein in the context of treating a condition, pertains generally to treatment and therapy, whether of a human or an animal (e.g. in veterinary applications), in which some desired therapeutic effect is achieved, for example, the inhibition of the progress of the condition, and includes a reduction in the rate of progress, a halt in the rate of progress, amelioration of the condition, and cure of the condition. Treatment as a prophylactic measure (i.e. prophylaxis) is also included.

The term "therapeutically-effective amount" as used herein, pertains to that amount of an active compound, or a material, composition or dosage form comprising an active compound, which is effective for producing some desired therapeutic effect, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Administration

The active compound or pharmaceutical composition comprising the active compound may be administered to a subject by any convenient route of administration, whether systemically, peripherally or at the site of desired action, including but not limited to, oral (e.g. by ingestion); topical (including e.g. transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual); pulmonary (e.g. by inhalation or insufflation therapy using, e.g. an aerosol, e.g. through mouth or nose); rectal; vaginal; parenteral, for example, by injection, including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous, intraarterial, intracardiac, intrathecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subcuticular, intraarticular, subarachnoid, and intrasternal; by implant of a depot, for example, subcutaneously or intramuscularly.

The subject may be a eukaryote, an animal, a vertebrate animal, a mammal, a rodent (e.g. a guinea pig, a hamster, a rat, a mouse), murine (e.g. a mouse), canine (e.g. a dog), feline (e.g. a cat), equine (e.g. a horse), a primate, simian (e.g. a monkey or ape), a monkey (e.g. marmoset, baboon), an ape (e.g. gorilla, chimpanzee, orang-utan, gibbon), or a human.

Formulations

While it is possible for the active compound to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g. formulation) comprising at least one active compound, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, excipients, diluents, fillers, buffers, stabilisers, preservatives, lubricants,

or other materials well known to those skilled in the art and optionally other therapeutic or prophylactic agents.

Thus, the present invention further provides pharmaceutical compositions, as defined above,
5 and methods of making a pharmaceutical composition comprising admixing at least one active compound, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilisers, or other materials, as described herein.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials,
10 compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g. human) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each carrier, excipient, etc. must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

15

Suitable carriers, excipients, etc. can be found in standard pharmaceutical texts, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

20 The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active compound with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active compound with liquid carriers or finely divided solid
25 carriers or both, and then if necessary shaping the product.

Formulations may be in the form of liquids, solutions, suspensions, emulsions, elixirs, syrups, tablets, lozenges, granules, powders, capsules, cachets, pills, ampoules, suppositories, pessaries, ointments, gels, pastes, creams, sprays, mists, foams, lotions, oils,
30 botuses, electuaries, or aerosols.

Formulations suitable for oral administration (e.g. by ingestion) may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets, each containing a predetermined amount of the active compound; as a powder or granules; as a solution or suspension in an aqueous or

non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion; as a bolus; as an elixir; or as a paste.

- A tablet may be made by conventional means, e.g., compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active compound in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with one or more binders (e.g. povidone, gelatin, acacia, sorbitol, tragacanth, hydroxypropylmethyl cellulose); fillers or diluents (e.g. lactose, microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, silica); disintegrants (e.g. sodium starch glycolate, cross-linked povidone, cross-linked sodium carboxymethyl cellulose); surface-active or dispersing or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulfate); and preservatives (e.g. methyl p-hydroxybenzoate, propyl p-hydroxybenzoate, sorbic acid). Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active compound therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile. Tablets may optionally be provided with an enteric coating, to provide release in parts of the gut other than the stomach.
- Formulations suitable for topical administration (e.g. transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual) may be formulated as an ointment, cream, suspension, lotion, powder, solution, past, gel, spray, aerosol, or oil. Alternatively, a formulation may comprise a patch or a dressing such as a bandage or adhesive plaster impregnated with active compounds and optionally one or more excipients or diluents.
- Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active compound in a flavoured basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active compound in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active compound in a suitable liquid carrier.
- Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops wherein the active compound is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active compound.

Formulations suitable for nasal administration, wherein the carrier is a solid, include a coarse powder having a particle size, for example, in the range of about 20 to about 500 microns which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e. by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close up to the nose. Suitable
5 formulations wherein the carrier is a liquid for administration as, for example, nasal spray, nasal drops, or by aerosol administration by nebuliser, include aqueous or oily solutions of the active compound.

Formulations suitable for administration by inhalation include those presented as an aerosol
10 spray from a pressurised pack, with the use of a suitable propellant, such as dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichloro-tetrafluoroethane, carbon dioxide, or other suitable gases.

Formulations suitable for topical administration via the skin include ointments, creams, and
15 emulsions. When formulated in an ointment, the active compound may optionally be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active compounds may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, at least about 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e., an alcohol having two or more hydroxyl groups such as propylene
20 glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active compound through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include dimethylsulfoxide and related analogues.

When formulated as a topical emulsion, the oily phase may optionally comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), or it may comprises a mixture of at least one
25 emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabiliser. It is also preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabiliser(s) make
30 up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and/or fat make up the so-called emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

Suitable emulgents and emulsion stabilisers include Tween 60, Span 80, cetearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate and sodium lauryl sulphate. The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on achieving the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations may be very low. Thus the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isoadipate, isocetyl stearate, propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, dodecyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used, the last three being preferred esters. These may be used alone or in combination depending on the properties required.

Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

Formulations suitable for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising, for example, cocoa butter or a salicylate.

Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active compound, such carriers as are known in the art to be appropriate.

Formulations suitable for parenteral administration (e.g. by injection, including cutaneous, subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal), include aqueous and non-aqueous isotonic, pyrogen-free, sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, preservatives, stabilisers, bacteriostats, and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents, and liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the compound to blood components or one or more organs. Examples of suitable isotonic vehicles for use in such formulations include Sodium Chloride Injection, Ringer's Solution, or Lactated Ringer's Injection. Typically, the concentration of the active compound in the solution is from about 1 ng/ml to about 10 µg/ml, for example from about 10 ng/ml to about 1 µg/ml. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, for example,

ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules, and tablets. Formulations may be in the form of liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the active compound to blood components or one or more organs.

Dosage

It will be appreciated that appropriate dosages of the active compounds, and compositions comprising the active compounds, can vary from patient to patient. Determining the optimal dosage will generally involve the balancing of the level of therapeutic benefit against any risk or deleterious side effects of the treatments of the present invention. The selected dosage level will depend on a variety of factors including, but not limited to, the activity of the particular compound, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of the treatment, other drugs, compounds, and/or materials used in combination, and the age, sex, weight, condition, general health, and prior medical history of the patient. The amount of compound and route of administration will ultimately be at the discretion of the physician, although generally the dosage will be to achieve local concentrations at the site of action which achieve the desired effect without causing substantial harmful or deleterious side-effects.

Administration *in vivo* can be effected in one dose, continuously or intermittently (e.g. in divided doses at appropriate intervals) throughout the course of treatment. Methods of determining the most effective means and dosage of administration are well known to those of skill in the art and will vary with the formulation used for therapy, the purpose of the therapy, the target cell being treated, and the subject being treated. Single or multiple administrations can be carried out with the dose level and pattern being selected by the treating physician.

In general, a suitable dose of the active compound is in the range of about 100 µg to about 250 mg per kilogram body weight of the subject per day. Where the active compound is a salt, an ester, prodrug, or the like, the amount administered is calculated on the basis of the parent compound and so the actual weight to be used is increased proportionately.

EXAMPLES

The following examples are provided solely to illustrate the present invention and are not intended to limit the scope of the invention, as described herein.

5 Acronyms

For convenience, many chemical moieties are represented using well known abbreviations, including but not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (nPr), iso-propyl (iPr), n-butyl (nBu), tert-butyl (tBu), n-hexyl (nHex), cyclohexyl (cHex), phenyl (Ph), biphenyl (bPh), benzyl (Bn), naphthyl (naph), methoxy (MeO), ethoxy (EtO), benzoyl (Bz), and acetyl (Ac).

10

For convenience, many chemical compounds are represented using well known abbreviations, including but not limited to, methanol (MeOH), ethanol (EtOH), iso-propanol (i-PrOH), methyl ethyl ketone (MEK), ether or diethyl ether (Et₂O), acetic acid (AcOH), dichloromethane (methylene chloride, DCM), trifluoroacetic acid (TFA), dimethylformamide (DMF), tetrahydrofuran (THF), and dimethylsulfoxide (DMSO).

15

General Experimental Methods

Thin layer chromatography was carried out using Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ glass backed plates. The plates were visualised by the use of a UV lamp (254 nm). Silica gel 60 (particle sizes 40-63µ) supplied by E.M.Merck was employed for flash chromatography. ¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz on a Bruker DPX-300 instrument. Chemical shifts were referenced to tetramethylsilane.

20

Purification and Identification of library samples

25

The samples were purified on Gilson LC units. Mobile phase A – 0.1% aqueous TFA, Mobile phase B – Acetonitrile, Flow rate 6 ml/min., Gradient – typically starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Column: Jones Chromatography Genesis 4µ C18 column, 10 mm x 250 mm. Peak acquisition based on UV detection at 254 nm.

30

Mass spectra were recorded on a Finnegan LCO instrument in positive ion mode. Mobile phase A – 0.1% aqueous formic acid, Mobile phase B – Acetonitrile, Flow rate 2 ml/min., Gradient – starting at 95% A/5% B for one minute, rising to 98% B after 5 minutes, holding there for 3 minutes, then back to the starting conditions. Column: Phenomenex 6µ

Luna C18 column, 4.6 mm x 50 mm. UV detection at 254 nm, PDA detection scanning from 210 to 600 nm.

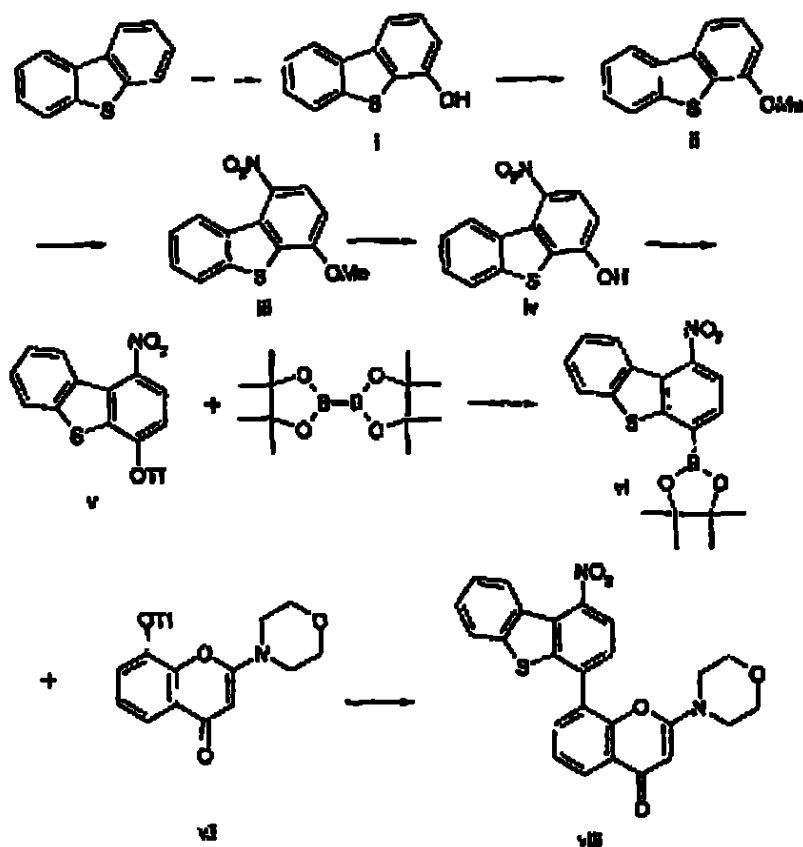
Mass spectra of other Compounds

- 5 Mass spectra of non-library compounds and intermediates were recorded on a Micromass ZQ instrument (single quadrupole, operating in electrospray ionisation mode), using a Waters 600 HPLC pump and 2700 Autosampler.

Mobile phase A – 0.1% formic acid in water, Mobile phase B – 0.1% formic acid in acetonitrile, Flow rate 2.0 ml/min., Gradient: 5%B to 95%B over 3 minutes, holding there for 3 minutes. Column: Varies, but always C18 50 mm x 4.6 mm (Currently Genesis 4 μ , Jones Chromatography). PDA detection: Waters 998, scan range 210-400 nm.

Synthesis of key intermediates

(a) Morpholin-4-yl-8-(1'-nitrodibenzothiophen-4'-yl)chromen-4-one (viii)



Dibenzothiophen-4-ol (I)

To a cooled (-78°C) solution of dibenzothiophene (20.8 g, 113 mmol) in anhydrous THF (400 ml) was added *tert*-butyl lithium (1.7 M in pentane; 100 ml, 170 mmol). The reaction mixture

was stirred at -78 °C for 1 hour and then allowed to warm to room temperature and stirred like this for 16 hours. The mixture was then cooled to 0°C and ethylmagnesium bromide (1M in THF; 170 ml, 170 mmol) added to the amber reaction mixture in a slow stream via cannula. The reaction was again allowed to room temperature whereupon it was stirred like this for 30 minutes. A reflux condenser was attached to the reaction vessel before oxygen was bubbled through the solution for 40 minutes. The mixture was then stirred for a further 1 hour before carefully pouring onto crushed ice and acidifying to pH 3 with concentrated HCl. The mixture was then extracted using ethyl acetate (3 x 80 ml). The organic extracts were then treated with 3M sodium hydroxide solution until pH 10 was attained. The basic, aqueous layer was separated, acidified to pH 3 with 2M HCl which caused an oily solid to precipitate. This was dissolved in diethyl ether (150 ml), dried using MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* and then recrystallised from ethanol:water (1:1) (250 ml) to give a buff coloured solid that corresponded to the title compound (21.8g, 98%) and required no further purification. *m/z* (LC-MS, ESP), RT=3.64 min, (M+H)⁺=201.1

4-Methoxy-dibenzothiophene (ii)

To a solution of dibenzothiophen-4-ol (i)(14.2 g, 71.0 mmol) in acetone (500 ml) was added powdered potassium carbonate (14.72 g, 106.5 mmol) and methyl iodide (4.43 ml, 71 mmol). The mixture was heated to reflux and stirred like this for 16 hours. The mixture was then cooled and filtered through a Celite™ pad. The resulting filtrant was concentrated *in vacuo* to give an oily residue that was diluted in dichloromethane (100 ml) and washed with 1M NaOH and saturated brine solution. The organic layer was dried using MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a buff coloured solid that corresponded to the title compound and was used without any further purification. (15.2 g, 100 %) *m/z* (LC-MS, ESP), RT=4.22 min, (M+H)⁺=215.1

4-Methoxy-1-nitro-dibenzothiophene (iii)

4-Methoxy-dibenzothiophene (ii)(4.5 g, 20.0 mmol) was dissolved in glacial acetic acid (60 ml) and to this solution was added fuming nitric acid (3.37 ml) in a dropwise fashion ensuring that the temperature of the mixture did not rise above 25°C. The yellow suspension was stirred for a further 45 minutes before being poured carefully into water (200 ml) and stirred for 15 minutes. The yellow solid was removed by filtration and washed thoroughly with copious amounts of water and then hexanes. The residue thus obtained was then dried in a vacuum oven to give the title compound as a yellow solid which was used without any further purification. (5.19 g, 97 %) *m/z* (LC-MS, ESP), RT=4.15 min, (M+H)⁺=260.1

1-Nitro-dibenzothiophen-4-ol (iv)

Solid pyridine hydrochloride (1 kg, 8.7 mol) was added to 4-methoxy-1-nitro-dibenzothiophene (III) (35.44 g, 167 mmol) and the reaction mixed well before heating to 155°C with continuous stirring. The mixture was maintained like this for 8 hrs, cooled, diluted with water (500 ml) and extracted into dichloromethane (3 x 200 ml). 3M sodium hydroxide solution was added to the organic extract until a dark solid precipitated from the solution. The filtrate was removed and the liquor acidified to pH1 using concentrated HCl. The resulting bright yellow solid that formed on acidification was then removed by filtration, washed with water and dried to give the title compound that was suitably pure to be used without any further purification. (35.44 g, 77%) m/z (LC-MS, ESP), $RT=3.69$ min, $(M+H)=246.2$, $(M-H)=244.1$

Trifluoro-methanesulfonic acid 1-nitro-dibenzothiophen-1-yl ester (v)

To a cooled (-5°C) suspension of 1-nitro-dibenzothiophen-4-ol (iv) (5.37g, 22.0 mmol) in dichloromethane (75 ml) was added triethylamine (9.20 ml, 66.00 mmol) which caused the suspension to solubilise completely. To this mixture was then added trifluoromethanesulfonic anhydride (5.85 ml, 33.00 mmol) in a dropwise fashion via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 1 hour and then poured onto crushed ice. The ice was allowed to melt and the mixture extracted using CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). The combined organic layers were then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo to give a mild amber oil that was eluted through a pad of silica (neat CH_2Cl_2) to give the title compound in a suitably pure form to be used without any further purification. (8.30 g, 89%) m/z (LC-MS, ESP), $RT=4.40$ min, did not ionize.

Morpholin-4-yl-8-(1'-nitrodibenzothiophen-4'-yl)chromen-4-one (vii)

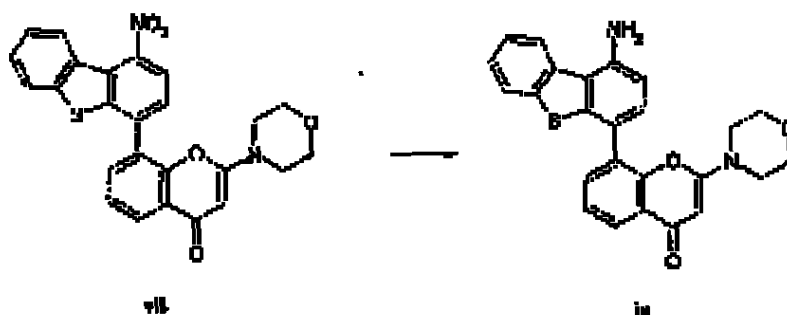
A clean, dry flask was charged with trifluoro-methanesulfonic acid 1-nitro-dibenzothiophen-4-yl ester (v) (250 mg, 0.66 mmol), bis(pinacolato)diboron (185 mg, 0.73 mmol), potassium acetate (380 mg, 3.01 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (27 mg, 0.033 mmol), and dppf (19 mg, 0.033 mmol) under argon. The flask was evacuated under vacuum and flushed with argon three times. Dioxane (20 ml) was added and the reaction mixture was stirred at 90°C for 12 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (100 ml) and organic layer was washed successively with water (3 x 30 ml), brine (1 x 30 ml), dried (Mg_2SO_4) and the solvent was evaporated in vacuo to furnish the nitroboronate ester (vi) which was used without further purification. A mixture of vi (280 mg, 0.79 mmol), chromenone-8-triflate (vii) (298 mg, 0.79

39

mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (19.3 mg, 0.024 mmol), and Ca_2CO_3 (770 mg, 2.36 mmol) was flushed three times with argon, and THF (20 ml) was added. The reaction mixture was stirred under reflux for 12 hours. The solvents was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM, (100 ml) washed with water (2x30 ml), brine (1x30 ml), dried (Na_2SO_4) and the solvent was evaporated *in vacuo* to furnish the title compound (viii). The crude product was purified by column chromatography using 2-5% methanol in DCM.

m.p = 179 °C; R_f = 0.28 (DCM/MeOH 95/5); LC-MS ES⁺ 460. IR (film): 1681, 1619, 1559, 1404 cm^{-1} ; UV λ_{max} = 240 nm. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (dd, J = 7.8; 1.6 Hz, 1H); 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H); 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 7.5; 1.6 Hz, 1H); 7.42-7.52 (m, 4H); 5.45 (s, 1H); 3.40-3.47 (m, 4H); 3.00-3.03 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 176.8; 162.5; 150.8; 151.7; 149.4; 140.5; 135.9; 133.5; 131.6; 129.0; 127.5; 127.4; 127.0; 125.9; 125.6; 125.4; 124.1; 123.1; 120.8; 87.6; 66.0; 44.9.

(b) 8-(1'-Aminodibenzothiophen-4'-yl)-2-morpholin-4-yl-chromen-4-one (ix)



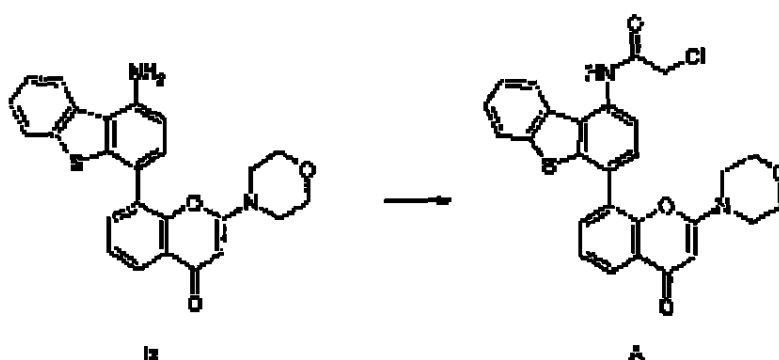
To a solution of the nitrodibenzothiophene derivative (viii) (810 mg, 1.77 mmol) in acetic acid (30 ml) was added zinc powder (1.16 g, 17.70 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through celite, washed successively with methanol (4 x 50 ml) and DCM (2 x 50 ml) and the combined filtrates were evaporated under reduced pressure. The residual solid was stirred with water (100 ml) and aqueous ammonia (25 ml) was added. The resultant precipitated solid was collected by filtration, and purified by chromatography on silica employing 2-5% methanol in DCM as eluant.

R_f = 0.28 (DCM/MeOH 95/5); IR (film): 3326, 3211, 2982, 2902, 2851, 1729, 1615, 1556. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.14-8.20 (m, 2H); 7.74 (dd, J = 7.7; 1.1 Hz, 1H); 7.67 (dd, J = 7.4; 1.7 Hz, 1H); 7.34-7.49 (m, 4H); 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 5.48 (s, 1H, =CH); 4.58 (br, -NH, 2H); 3.42-3.48 (m, 4H); 3.03-3.05 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 177.8; 162.5; 151.7; 141.2; 141.8; 138.9; 135.8; 134.1; 132.8; 129.1;

40

128.9; 126.0; 125.7; 125.3; 125.1; 125.0; 123.8; 123.7; 123.1; 123.0; 122.0; 113.1;
87.18; 66.4; 45.0.

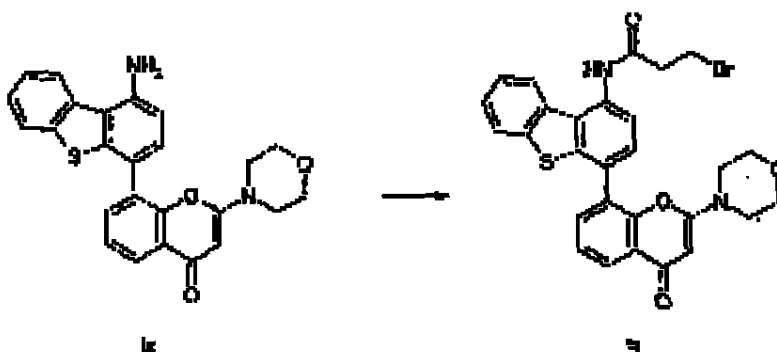
(c) 2-Chloro-N-[4-(2-morpholin-4-yl-4-oxo-4H-chromen-8-yl)-dibenzothiophen-1-yl]-
5 acetamido (A)



To a solution of the aminodibenzothiophene derivative (ix; 1 mol. equiv.) in dry DMA (12 ml)
was added triethylamine (2.2 mol. equiv.) and chloroacetyl chloride (1.1 mol. equiv.), and the
reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours.

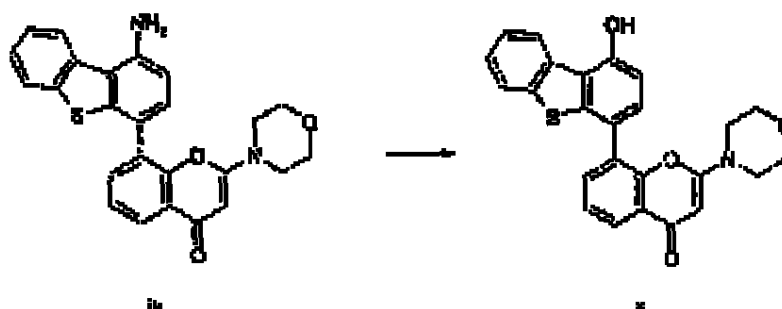
10

(d) 3-Bromo-N-[4-(2-morpholin-4-yl-4-oxo-4H-chromen-8-yl)-dibenzothiophen-1-yl]-
propionamido (B)



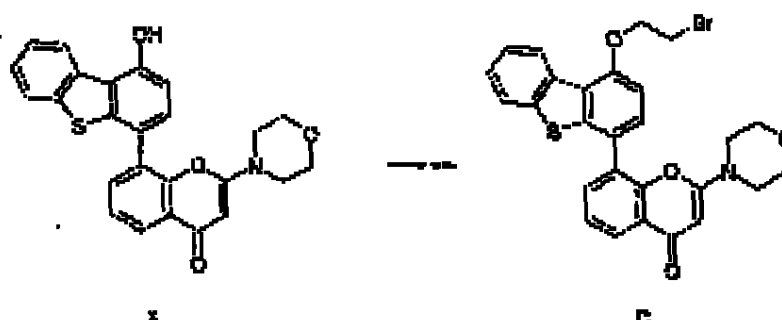
To a solution of the aminodibenzothiophene derivative (ix; 1 mol. equiv.) in dry DMA, was
15 added triethylamine (2.2 mol. equiv.) and 3-bromopropionyl chloride (1.1 mol. equiv.), and
the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours.

(e) 8-[1-(Hydroxy-dibenzothiophen-4-yl)-2-morpholin-4-yl]-chromen-4-one (x)



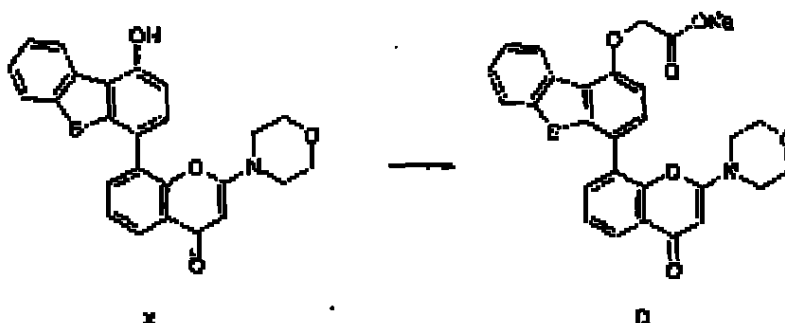
The aminodibenzothiophene derivative (ix) (1 mmol) was suspended in ethanol (40 ml) and HBF_4 (16 mmol) was added dropwise at room temperature. After stirring for 15 minutes the reaction mixture became a clear solution, which was cooled to 0°C and *t*-butyllithium (2 mmol) was added. After 30 minutes the reaction mixture was diluted with ether (80 ml). The precipitated solid was filtered, washed with ether (2 x 20 ml) and dried. This solid was added to a solution of cupric nitrate (300 mmol) in 1 L of water containing cuprous oxide (1 mmol) and stirred for 1 hour at room temperature. The aqueous solution was filtered to afford the product as brown solid, which was purified by column chromatography on silica using 2-5% methanol/DCM.

(f) 8-[1-(2-Bromo-ethoxy)-dibenzothiophen-4-yl]-2-morpholin-4-yl-chromen-4-one (c)



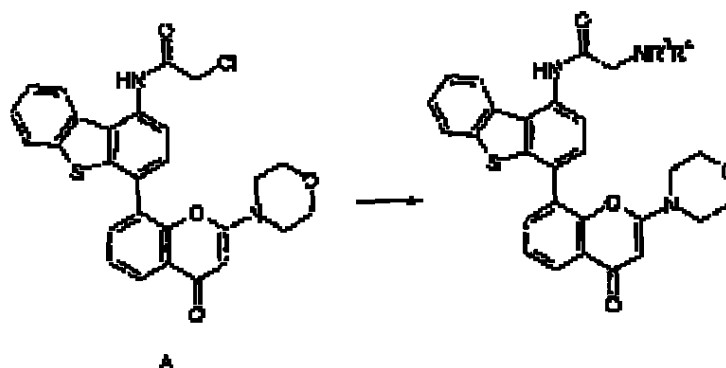
To a solution of the 1-hydroxydibenzothiophene (x; 1 mol. equiv.) in dry DMF (20 ml) was added potassium carbonate (1.1 mol. equiv.) and dibromoethane (1.1 mol. equiv.), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours.

(g) Sodium [4-(2-Morpholin-4-yl-4-oxo-4H-chroman-8-yl)-dibenzo[*b,h*]thiophen-1-yl]oxy]-acetate (D)

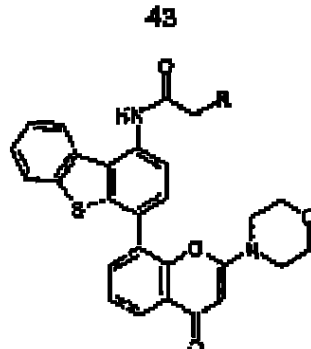


The hydroxyl compound (x) was suspended in dry DMF, potassium carbonate was added followed by methyl bromoacetate, and the reaction mixture was stirred at 60°C overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine, dried and concentrated to give the methyl ester as a yellow solid. The progress of the reaction was monitored by HPLC and LC-MS. The ester was dissolved in methanol and aqueous NaOH was added. The reaction mixture was stirred at 60°C for 1 hour, when HPLC and LC-MS showed the absence of the methyl ester. The reaction mixture was evaporated to dryness *in vacuo* to afford the sodium salt (D).

Example 1

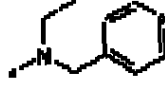
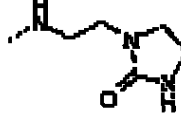
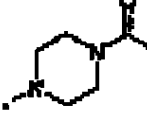


Aliquots (0.5 ml) of 2-Chloro-N-[4-(2-morpholin-4-yl-4-oxo-4H-chroman-8-yl)-dibenzo[*b,h*]thiophen-1-yl]-acetamide (A) were added to each of the vials containing the various amines for the synthesis. The reaction mixtures were stirred in parallel at room temperature for 12 hours, diluted with a minimum volume of methanol, and the resulting compounds were then purified.

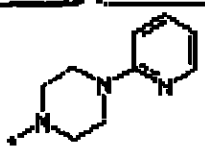
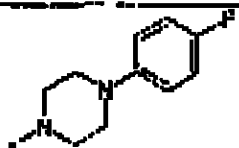
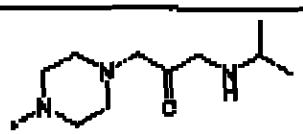


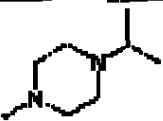
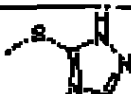
Compound	R	M/z	Rt (min)	Purity (%)
1		888.4	3.5	95
2		584.6	3.38	95
3		665.4	3.25	95
4		580.4	3.28	95
5		574.4	3.2	95
6		602.4	3.66	90
7		530.4	3.21	95
8		629.4	2.99	95
9		593.6	3.26	90
10		568.6	3.49	95

58

11		608.4	3.57	95
12		512.5	3.98	95
13		486.4	3.19	95
14		599.1	3.18	95
15		570.4	3.36	95
16		607.5	3.11	95
17		571.4	3.28	95
18		581.6	3.66	90
19		605.5	3.40	85
20		598.6	3.23	90
21		697.5	3	95
22		544.4	3.32	95
23		697.8	3.39	95

56

24		613.8	3.34	95
25		643.6	3.25	95
26		583.6	3.29	95
27		632.6	3.44	95
28		649.6	4.06	90
29		664.5	3.39	90
30		626.7	3.02	95
31		597.4	3.23	95
32		599.4	3.24	95
33		613.4	3.22	95
34		613.7	2.98	95
35		569.4	3.18	95

36		514.4	3.28	86
37		577.4	3.22	90
38		597.4	3.36	90
39		570.4	3.08	85

Representative analytical data

Compound 1: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (1H, s, -NH), 8.44 (1H, m, Ar), 8.29 (1H, d, $J = 7.86$ Hz, Ar), 8.04 (1H, d, $J = 8.04$ Hz, Ar), 7.89 (2H, m, Ar), 7.55 (4H, m, Ar), 6.59 (1H, s, =CH-), 4.01 (4H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.82 (2H, s, - NCH_2 -), 3.53 (4H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.26 (1H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.18 (1H, m, - NCH_2CH_2 -). M.p.: 165°C.

Compound 2: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.80 (1H, s, -NH), 8.28 (1H, m, Ar), 8.19 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, Ar), 7.70 (2H, m, Ar), 7.48 (2H, m, Ar), 7.38 (3H, m, Ar), 6.16 (1H, s, =CH-), 4.10 (2H, s, - NCH_2 -), 3.42 (6H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.09 (7H, m, - NCH_2CH_2 -), 1.95 (5H, m, - CH_2CH_2 -). M.p.: 188°C.

Compound 17(oil): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.15 (1H, s, -NH), 8.22 (2H, t, $J = 7.89$ Hz, Ar), 7.74 (2H, t, $J = 7.64$ Hz, Ar), 7.58 (1H, d, $J = 7.95$ Hz, Ar), 7.50 (1H, d, $J = 7.87$ Hz, Ar), 7.36 (3H, m, Ar), 6.58 (1H, s, =CH-), 3.53 (2H, s, - NCH_2 -), 3.43 (4H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.20 (6H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.03 (2H, m, - NCH_2 -), 2.91 (6H, s, - NCH_3), 2.58 (3H, s, - NCH_3).

Compound 18: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.26 (1H, s, -NH), 8.32 (1H, d, $J = 6.42$ Hz, Ar), 8.20 (1H, d, $J = 6.36$ Hz, Ar), 7.90 (1H, m, Ar), 7.74 (2H, m, Ar), 7.47 (4H, m, Ar), 6.40 (1H, s, =CH-), 3.98 (2H, m, - NCH_2 -), 3.77 (2H, s, - OCH_3), 3.44 (4H, m, - NCH_2CH_2 -), 3.27 (2H, d, $J = 11.57$ Hz, - NCH_2 -), 3.15 (1H, s, - NCH_2CH_2 -), 2.50 (2H, m, - NCH_2 -). M.p.: 152°C.

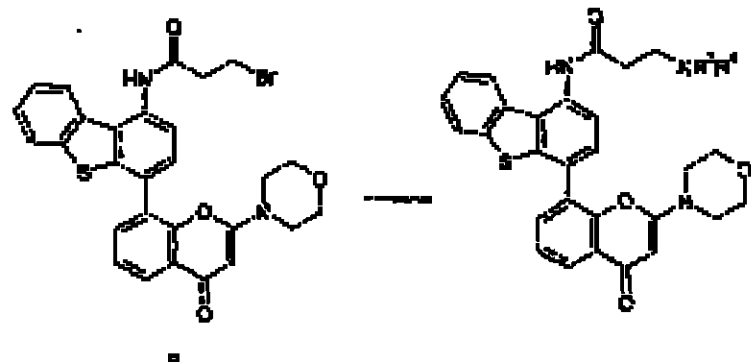
Compound 27: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.90 (1H, s, -NH), 8.38 (1H, m, Ar), 8.22 (3H, m, Ar), 7.77 (3H, m, Ar), 7.45 (4H, m, Ar), 6.89 (2H, m, Ar), 6.32 (1H, s, =CH-), 3.89 (2H, br,

47

-NCH₂), 3.51 (4H, s, -NCH₂CH₂), 3.16 (4H, m, -NCH₂CH₂), 3.17 (4H, m, -NCH₂CH₂), 3.03 (4H, m, -NCH₂CH₂). Mp.: 171 °C.

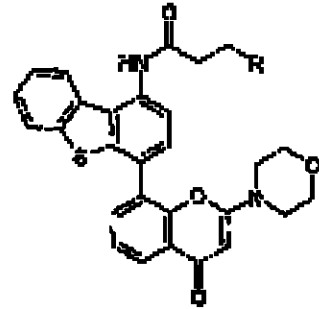
5

Example 2



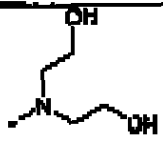
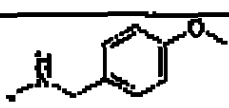
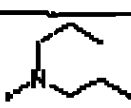
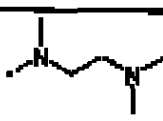
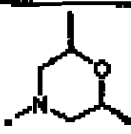
10

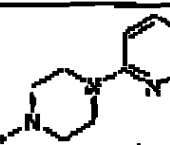
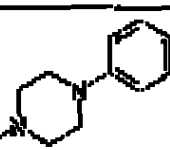
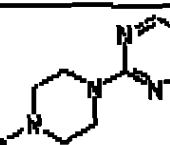
Aliquots (0.5 ml) of 3-Bromo-N-[4-(2-morpholin-1-yl-4-oxo-4H-chromen-8-yl)-dibenzol[1,1'-b]phen-1-yl]-propanamide (B) were added to each of the vials containing the various amines for the synthesis. The reaction mixtures were stirred in parallel at room temperature for 12 hours, diluted with a minimum volume of methanol, and the resulting compounds were then purified.



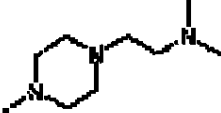
Compound	R	M/z	RI (min)	Purity (%)
40		570.6	3.29	95
41		568.4	3.39	95
42		600.4	3.15	95

59

43		583.4	3.22	95
44		588.4	3.23	95
45		544.4	3.23	95
46		543.4	2.80	95
47		597.4	3.03	85
48		582.5	3.44	85
49		620.5	3.68	95
50		556.5	3.36	95
51		500.3	3.28	95
52		613.5	3.13	95
53		584.4	3.43	85
54		611.6	3.03	95
55		585.4	3.08	85
56		598.4	3.38	90

57		618.4	3.33	95
58		612.4	3.25	95
59		611.1	3.01	95
60		558.3	3.35	90
61		611.4	3.25	90
62		627.4	3.24	95
63		657.4	3.2	95
64		597.4	3.23	95
65		646.4	3.33	95
66		663.4	3.73	95
67		647.5	3.45	95
68		668.8	3.37	95

50

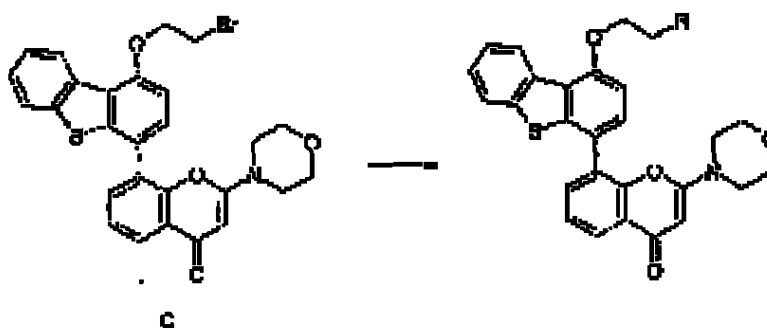
69		640.1	3.03	90
70		611.4	3.02	85
71		613.5	3.18	88
72		627.5	2.99	95
73		627.5	3.02	95
74		591.3	3.13	96
75		611.3	3.27	85
76		684.6	3.73	95

Representative analytical data

Compound 48: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.32 (1H, s, -NH), 8.22 (2H, m, Ar), 7.73 (2H, m, Ar), 7.58 (1H, d, $J = 7.82\text{Hz}$, Ar), 7.40 (4H, m, Ar), 6.12 (1H, s, =CH-), 3.64 (4H, m), 2.44 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.11 (6H, m), 2.37 (bs), 1.76 (m).

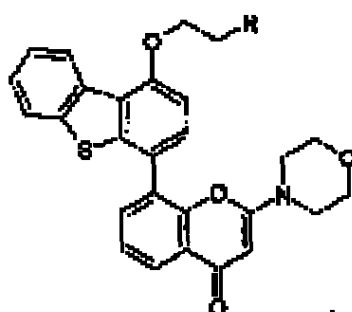
Compound 53: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.19 (1H, s, -NH), 8.20 (2H, m, Ar), 7.89 (2H, m, Ar), 7.53 (1H, m, Ar), 7.41 (1H, m, Ar), 6.00 (1H, s, =CH-), 4.16 (1H, m), 3.88 (2H, m), 3.42 (8H, m), 3.06 (4H, m), 2.62 (8H, m). M.p.: 148 °C.

Example 3



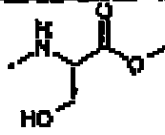
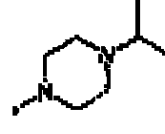
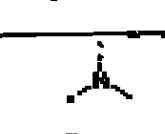
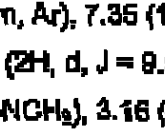
Alliquots (0.5 ml) of 8-[1-(2-bromo-ethoxy)-1H-benzothien-4-yl]-2-morpholin-4-yl-chromen-4-one (C) were added to each of the vials containing the various amines for the synthesis.

- 5 The reaction mixtures were stirred in parallel at room temperature for 12 hours, diluted with a minimum volume of methanol, and the resulting compounds were then purified.



Compound	R	M/z	Rt (min)	Purity (%)
77		543.6	3.66	90
78		571.4	3.72	95
79		541.4	3.87	95
80		558.4	3.68	95
81		586.4	3.32	90

52

82		575.4	3.52	95
83		584.5	3.65	95
84		584.6	3.46	95
85		584.4	3.38	90
86		550.4	3.56	95
87		520.4	3.65	95
88		501.4	3.5	95
89		580.3	3.38	95
90		570.4	3.20	95
91		530.4	3.38	90

Representative analytical data

Compound 78: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (1H, m, Ar), 8.20 (1H, d, $J = 7.85$ Hz, Ar), 7.76 (2H, m, Ar), 7.50 (3H, m, Ar), 7.35 (1H, d, $J = 8.22$ Hz, Ar), 7.11 (1H, d, $J = 8.45$ Hz, Ar), 5.95 (1H, s, $=\text{CH}$), 5.07 (2H, d, $J = 9.50$ Hz, $-\text{OCH}_2$), 4.47 (1H, d, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 3.96 (1H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.51 (8H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.16 (4H, m, $-\text{NCH}_2$), 1.22 (3H, d, $J = 6.20$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.12 (3H, d, $J = 6.24$ Hz, $-\text{CH}_3$). M.p.: 210°C.

Compound 80: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (1H, dd, $J = 8.12$ Hz, Ar), 8.01 (1H, dd, $J = 7.85$ Hz, Ar), 7.81 (1H, dd, $J = 7.54$ Hz, Ar), 7.73 (1H, dd, $J = 7.42$ Hz, Ar), 7.51 (1H, d, $J = 8.23$ Hz, Ar), 7.42 (3H, m, Ar), 7.19 (1H, d, $J = 8.35$ Hz, Ar), 4.54 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.39 (8H, t, $J = 4.64$ Hz, $-\text{NCH}_2$), 3.34 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.10 (8H, t, $J = 4.81$ Hz, $-\text{NCH}_2$), 2.81 (3H, s, $-\text{NCH}_3$). M.p.: 100°C .

Compound 81: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (1H, dd, $J = 9.39$ Hz, Ar), 7.99 (1H, dd, $J = 6.19$ Hz, Ar), 7.79 (1H, dd, $J = 5.97$ Hz, Ar), 7.72 (1H, dd, $J = 7.44$ Hz, Ar), 7.51 (1H, d, $J = 7.48$ Hz, Ar), 7.38 (3H, m, Ar), 7.22 (1H, d, $J = 8.91$ Hz, Ar), 4.78 (2H, t, $J = 5.58$ Hz, $-\text{OCH}_2$), 3.79 (10H, m, $-\text{NCH}_2$ & $-\text{OCH}_2$), 3.58 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.38 (8H, t, $J = 5.08$ Hz, $-\text{NCH}_2$), 3.20 (1H, s, $-\text{NH}$), 3.09 (2H, t, $J = 4.89$ Hz, $-\text{NCH}_2$). M.p.: 70°C .

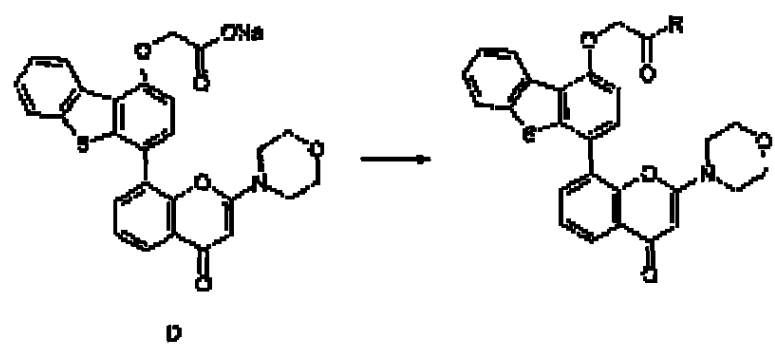
Compound 83: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (1H, d, $J = 8.87$ Hz, Ar), 7.98 (1H, dd, $J = 6.24$ Hz, Ar), 7.72 (2H, m, Ar), 7.45 (4H, m, Ar), 6.88 (1H, d, $J = 8.27$ Hz, Ar), 6.39 (1H, s, $=\text{CH}$), 4.58 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.54 (3H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ & $-\text{NCH}_2$), 3.45 (12H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.17 (4H, m, $-\text{NCH}_2$), 1.32 (6H, t, $J = 6.67$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$). M.p.: 158°C .

Compound 87: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (1H, m, Ar), 8.29 (1H, d, $J = 7.85$ Hz, Ar), 7.82 (2H, m, Ar), 7.51 (4H, m, Ar), 7.12 (1H, d, $J = 8.23$ Hz, Ar), 6.59 (1H, s, $=\text{CH}$), 4.85 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.78 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.54 (4H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.47 (4H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.28 (4H, m, $-\text{NCH}_2$), 1.47 (6H, t, $J = 7.88$ Hz, $-\text{CH}_3$). M.p.: 147°C .

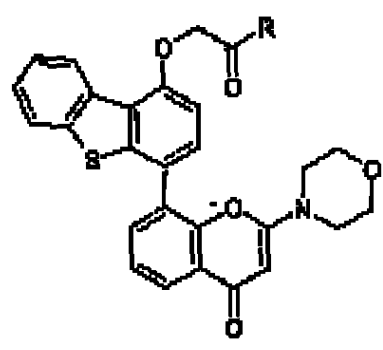
Compound 88: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (1H, m, Ar), 8.02 (1H, dd, $J = 7.83$ Hz, Ar), 7.82 (1H, m, Ar), 7.76 (1H, dd, $J = 7.34$ Hz, Ar), 7.45 (1H, d, $J = 7.52$ Hz, Ar), 7.40 (2H, m, Ar), 7.25 (1H, d, $J = 8.42$ Hz, Ar), 4.84 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.92 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.39 (8H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.11 (8H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.05 (6H, s, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$). M.p.: 198°C .

64

Example 4

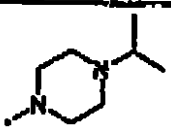
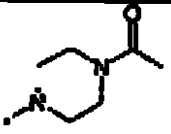
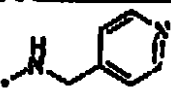
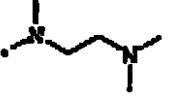
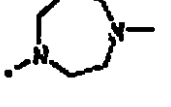


Sodium [4-(2-Morpholin-4-yl-4-oxo-4H-chroman-8-yl)-dibenzothien-1-yloxy]-acetate (D) was dissolved in DMF, and aliquoted in 15 equal portions into reaction tubes containing the appropriate amines. A solution of HBTU and HOBT in dry DMF was added to each tube, and the reaction mixtures were stirred at room temperature overnight. The resulting products were then purified.

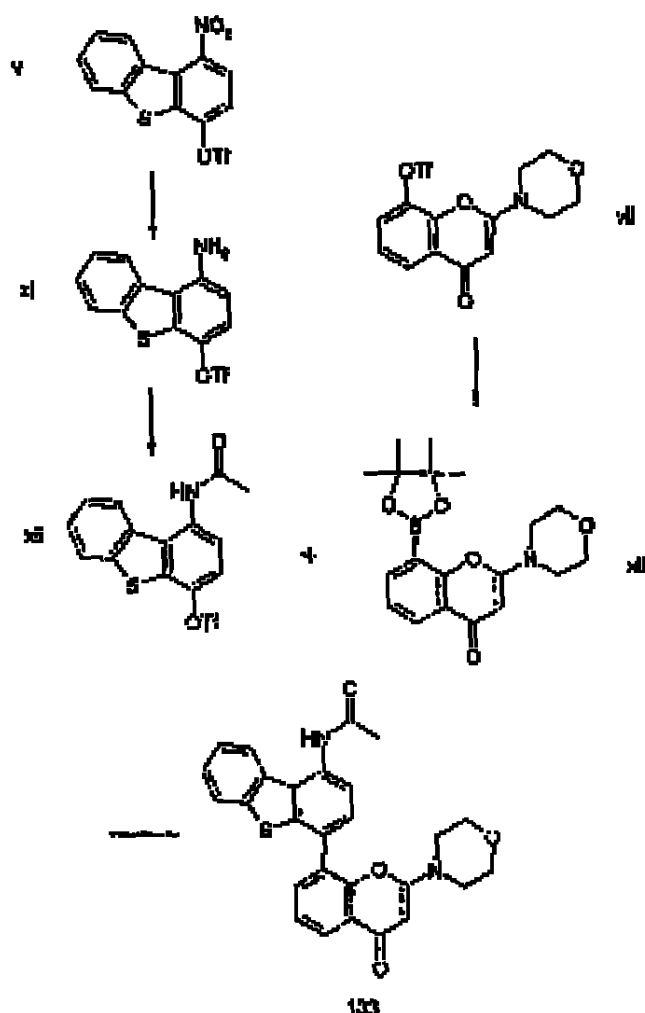


Compound	R	M/z	Rt (min)	Purity (%)
92		583.4	4.87	95
93		565.4	4.78	95
94		570.4	3.49	95
95		569.4	4.04	95

55

96		598.5	3.6	95
97		598.5	3.99	95
98		578.5	3.6	95
99		572.4	3.54	95
100		584.5	3.53	95
101		544.4	3.75	95
102		488.4	4.26	95

Example 5 - 8-(1'-Acetylamino-2-benzothiophen-4'-yl)-2-morpholin-4-yl-chromen-4-one (103)



- 5 (a) 4-Trifluoromethanesulfonyl-2-benzothiophen-1-ylamine (xi)
 A solution of glacial acetic acid (50 mL) containing Zn powder (1.17 g, 17.96 mmol) and compound trifluoro-methanesulfonyl acid 1-nitro-2-benzothiophen-4-yl ester (v) (1.13 g, 2.99 mmol, 1 equiv.) was stirred at room temperature overnight. Upon completion the solution was filtered through a Celite™ pad. The Celite™ cake was then washed with
 10 dichloromethane and the organic phase was concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) (DCM/petrol 4/6 then 8/4) loading to the desired compound as a white solid (0.84 g, 80% yield).
 m.p = 108°C; R_f = 0.31 (DCM/petrol 6/4); LC-MS m/z 348 [M+1]

57

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.09 (m, 1H); 7.77-7.81 (m, 1H); 7.36-7.44 (m, 2H); 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 3.94 (s, NH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.9; 138.8; 138.9; 135.4; 134.1; 126.8; 125.4; 124.8; 123.8; 123.3; 119.7; 119.4 (q, J = 317 Hz, CF₃); 113.0.

5

(b) 1-acetylamino-2-benzothiophene trilete (xii)

To a solution of the aminodibenzothiophene trilete (200 mg, 0.56 mmol) in pyridine (4.0 ml), was added acetic anhydride (0.29 ml, 2.88 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours, diluted with water (20 ml), and extracted with ethyl acetate (3x10 ml). The combined organic layers were washed successively with water (2x20 ml), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (1x20 ml) and brine (1x20 ml), dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo*. The residual solid was triturated with petrol to give the title compound (xii).

LC/MS (in MeOH): Tr = 3.15 min. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.61 (1H, s, NH), 8.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.42 Hz), 7.71-7.53 (4H, m), 2.33 (3H, s, -CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 139.81, 135.34, 129.05, 126.52, 124.10, 120.00, 24.09.

(c) 2-morpholin-4-yl-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2^o-dioxaborolan-4-yl)-4a,8a-dihydro-chromen-4-one (xiii)

A suspension of 2-morpholin-4-yl-8-trifluoromethanesulfonyl-chromen-4-one (vi) (1.0 g, 2.637 mmol), bis(pinacolato)diboron (0.803 g, 3.166 mmol) and potassium acetate (0.778 g, 7.911 mmol), 1,4-dioxane (30 mL) was degassed by bubbling nitrogen through the solution while sonicating for 15 min. To the reaction mixture was then added (1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene)dichloropalladium(II), (107 mg, 0.132 mmol) and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (73 mg, 0.132 mmol). The reaction was heated at 80°C under N₂ for 16 hours. On completion the solution was diluted in ether and the organic layer was washed with a saturated NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuum* to give the title compound as a black solid (0.80 g, 86% yield) which was used without purification. LC-MS m/z 388 [M+1]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 5.51 (s, 3H); 3.74-3.78 (m, 4H); 3.61-3.64 (m, 4H); 1.19 (s, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.0; 162.0; 158.1; 140.6; 128.6; 124.7; 88.8; 84.8; 83.5; 68.6; 45.1; 26.4; 24.8.

(d) 8-(1'-Acetylamino-2-benzothiophen-4'-yl)-2-morpholin-4-yl-chromen-4-one (103)

A mixture of xii (100 mg, 0.26 mmol), xiii (100 mg, 0.28 mmol), Pd(PPh₃)₂ (14.6 mg, 0.013 mmol) and potassium carbonate (106 mg, 0.768 mmol) was flushed with argon three times

58

in *vacuo*, and dioxane (15 ml) was added. The reaction mixture was stirred at 85°C for 12 hours. The mixture was diluted with DCM (50 ml) and the organic layer was washed successively with water (2x20 ml), brine (1x20 ml), dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated in *vacuo*. The residual solid was purified by chromatography on silica, employing 5% methanol in DCM as eluent, to afford the title compound (103).
 Rt = 3.73 min; m/z = 471.4; purity = 95%

Biological Examples

DNA-PK inhibition

In order to assess the inhibitory action of the compounds against DNA-PK *in vitro*, the following assay was used to determine IC₅₀ values.

Mammalian DNA-PK (500ng/ml) was isolated from HeLa cell nuclear extract (Gell, D. and Jackson S.P., *Nucleic Acids Res.* 27:3494-3502 (1999)) following chromatography utilizing Q-sepharose, S-sepharose and Heparin agarose. DNA-PK (250 ng) activity was measured at 30°C, in a final volume of 40 µl, in buffer containing 25 mM HEPES, pH7.4, 12.5 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 1mM DTT, 10% Glycerol, 0.1% NP-40 and 1mg of the substrate GST-p53N66 (the amino terminal 66 amino acid residues of human wild type p53 fused to glutathione S-transferase) in polypropylene 96 well plates. To the assay mix, varying concentrations of inhibitor (in DMSO at a final concentration of 1%) were added. After 10 minutes of incubation, ATP was added to give a final concentration of 50 µM along with a 30mer double stranded DNA oligonucleotide (final concentration of 0.5ng/ml) to initiate the reaction. After 1 hour with shaking, 150 µl of phosphate buffered saline (PBS) was added to the reaction and 5 µl then transferred to a 96 well opaque white plate containing 45 µl of PBS per well where the GSTp53N66 substrate was allowed to bind to the wells for 1 hour. To detect the phosphorylation event on the serine 15 residue of p53 elicited by DNA-PK a p53 phosphoserine-15 antibody (Cell Signaling Technology) was used in a basic ELISA procedure. An anti-rabbit HRP conjugated secondary antibody (Pierce) was then employed in the ELISA before the addition of chemiluminescence reagent (NEN Renaissance) to detect the signal as measured by chemiluminescent counting via a TopCount NXT (Packard).

The enzyme activity for each compound is then calculated using the following equation:

$$\% \text{ Inhibition} = 100 - \left(\frac{(\text{cpm of unknown} - \text{mean negative cpm}) \times 100}{(\text{mean positive cpm} - \text{mean negative cpm})} \right)$$

The results are discussed below as IC₅₀ values (the concentration at which 50% of the enzyme activity is inhibited). These are determined over a range of different concentrations, normally from 10 µM down to 0.01 µM. Such IC₅₀ values are used as comparative values to identify increased compound potencies.

5

Survival Enhancement Ratio

The Survival Enhancement Ratio (SER) is a ratio of the enhancement of cell kill elicited by the DNA-PK inhibitor after 2 Grays of irradiation compared to unirradiated control cells.

DNA-PK inhibitors were used at a fixed concentration of 100 nM. Radiation was delivered by a Faxitron 43855D machine at a dose rate of 1Gy per minute. The SER at 2 Gray irradiation was calculated from the formula:

$$\text{SER} = \frac{\text{Cell survival in presence of DNA-PK inhibitor}}{\text{Cell survival of control cells}} \times \frac{\text{Cell survival after IR}}{\text{Cell survival after IR in presence of DNA-PK inhibitor}}$$

The degree of cell killing was monitored by a standard clonogenic survival assay. Briefly, tissue culture treated 6-well plates were seeded with HeLa cells at an appropriate concentration to give 100-200 colonies per well and returned to the incubator in order to allow the cells to attach. Four hours later, compound or vehicle control was added to the cells. The cells were then incubated for 1 hour in the presence of inhibitor prior to irradiation at 2 Gray using a Faxitron 43855D cabinet X-ray machine. The cells were then incubated for a further 16 hours before the media was replaced with fresh media in the absence of DNA-PK inhibitor. After 8 days, colonies formed were fixed and stained with Giemsa (Sigma, Poole, UK) and scored using an automated colony counter (Oxford Optronics Ltd, Oxford, UK). The data was calculated as described above.

25

All the compounds showed activity in DNA-PK inhibition, exhibiting an IC₅₀ of less than about 100 nM.

30

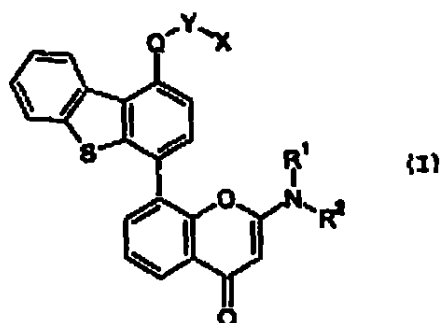
Compounds which exhibited particular efficacy in DNA-PK inhibition, having an IC₅₀ of less than about 10 nM include 5, 18, 23, 24, 25, 26, 29, 32, 51, 53, 60, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 90, 91, 95.

All the compounds showed an SER of 1 or more. The following compounds had an SER of 2 or more: 1, 4, 13, 24, 26, 32, 34, 36, 40, 41, 46, 53, 56, 60, 62, 84, 88, 89.

CLAIMS

1. A compound of formula I:

5



and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-7} alkyl group, C_{3-20} heterocyclyl group, or C_{6-20} aryl group, or may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms;

10

Q is $-NH-C(=O)-$ or $-O-$;

Y is an optionally substituted C_{1-5} alkylene group;

X is selected from SR^3 or NR^4R^5 , wherein,

15

R^3 , or R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl, C_{6-20} aryl, or C_{3-20} heterocyclyl groups, or R^4 and R^5 may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms;

if Q is $-O-$, X is additionally selected from $-C(=O)-NR^6R^7$, wherein R^6 and R^7 are

20

independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl, C_{6-20} aryl, or C_{3-20} heterocyclyl groups, or R^6 and R^7 may together form, along with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms; and

if Q is $-NH-C(=O)-$, $-Y-X$ may additionally be selected from C_{1-7} alkyl.

25

2. A compound according to claim 1, wherein Q is $-NH-C(=O)-$ or $-O-$

3. A compound according to claim 2, wherein X is NR^4R^5 .

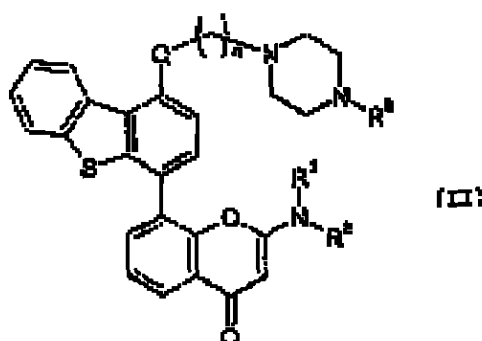
61

4. A compound according to claim 3, wherein Y is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group.

5. A compound according to claim 4, wherein Y is a C_{1-2} alkylene group.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R^1 and R^2 are either independently selected from H and optionally substituted optionally substituted C_{1-7} alkyl or R^1 and R^2 form, together with the nitrogen atom to which they are attached, an optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring having from 4 to 9 ring atoms.

7. A compound according to claim 1 or formula II:



wherein:

R^1 , R^2 and Q are as defined for formula I;

n is 1 to 7; and

R^3 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl, optionally substituted C_{5-20} aryl, and acyl.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7, wherein R^1 and R^2 form, along with the nitrogen atom to which they are attached, a heterocyclic ring having from 4 to 8 atoms.

9. A compound according to claim 8, wherein R^1 and R^2 form, along with the nitrogen atom to which they are attached, a heterocyclic ring having 8 ring atoms.

10. A compound according to claim 8, wherein R^1 and R^2 form, along with the nitrogen atom to which they are attached, morpholine or thiomorpholine.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 10, a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

12. A compound according to any one of claims 1 to 10 for use in a method of therapy.

5

13. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10 in the preparation of a medicament for treating a disease ameliorated by the inhibition of DNA-PK.

10

14. The use according to claim 13, wherein the medicament is used as an adjunct in cancer therapy or for potentiating tumour cells for treatment with ionising radiation or chemotherapeutic agents.

15. The use according to claim 13, wherein the medicament is used for the treatment of retroviral mediated diseases.

INHIBIDORES DE ADN-PK

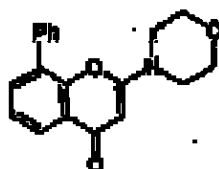
La presente invención se relaciona con compuestos que actúan como inhibidores de ADN-PK, su uso y síntesis.

5 La proteína cinasa dependiente de ADN (ADN-PK) es una proteína cinasa serina/treonina nuclear que se activa en asociación con ADN. Datos bioquímicos y genéticos han revelado que esta cinasa está compuesta de una sub-unidad catalítica grande, denominada ADN-PKcs, y un componente regulador
10 denominado Ku. Se ha mostrado que la ADN-PK es un componente crucial de la maquinaria de reparación de ruptura de ADN de doble cadena (DSB) y en aparato de recombinación V(D)J. Además, trabajo reciente ha implicado a los componentes de la ADN-PK en una variedad de otros procesos, incluyendo la modulación de la
15 estructura de la cromatina y el mantenimiento del telómero (Smith, G. C. M. and Jackson, S.P., *Genes and Dev.* 13: 916-934 (1999)).

La ADN DSB se considera como la lesión más letal que una célula puede encontrar. Para combatir las serias amenazas
20 plantadas por la ADN DSB, las células eucarióticas han desarrollado varios mecanismos para mediar su reparación. En eucariotas superiores, el predominante de estos mecanismos es la unión de extremos no homólogos del ADN (NHEJ), también conocido como recombinación ilegítima. La ADN-PK juega un papel
25 clave en esta mediante. La actividad incrementada de ADN-PK se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* y correlaciona con la resistencia de células IR de tumor y agentes alquilantes bifuncionales (Muller C., et al., *Blood*, 92, 2213-2219 (1998), Sirzen F., et al., *Eur. J. Cáncer*, 35, 111-116 (1999)). Por lo
30 tanto, la actividad incrementada de ADN-PK se ha propuesto como un mecanismo de resistencia celular y de tumor. Por

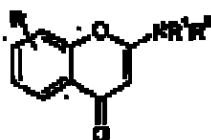
consiguiente, la inhibición de la ADN-PK con una pequeña molécula inhibidora puede probar ser eficaz en tumores donde la sobre expresión se considera un mecanismo de resistencia.

También se ha encontrado previamente que el inhibidor
5 PI 3-kinasa LY294002:



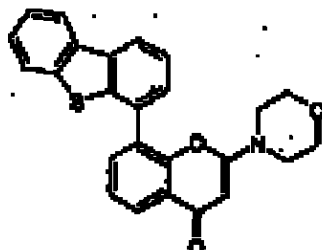
10 es capaz de inhibir la función de ADN-PK in vitro (Izzard, R.A., et al., *Cáncer Res.* 59: 2581-2586 (1999)). La IC_{50} (concentración a la cual el 50% de la actividad enzimática se pierde) para LY294002 hacia la ADN-PK es, a $\sim 1 \mu M$, la misma que para PI 3-kinasa. Además, se ha mostrado que LY294002 también
15 es capaz de sensibilizar débilmente a las células para los efectos de IR (Rosenzweig, K.E., et al., *Clin. Cáncer Res.* 3: 1145-1156 (1999)).

WO 03/024949 describe varias clases de compuestos útiles como inhibidores de ADN-PK, incluyendo 2-amino-cromo-4-
20 nas de la estructura general:



de la cual:

25

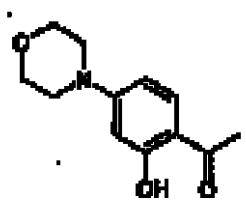


fue un ejemplo. Este compuesto exhibió una IC_{50} de 10-12 nM y un
30 SER de 1.3 (véase en lo siguiente para métodos).

Otros ejemplos de inhibidores de ADN-PK incluyen 1(2-

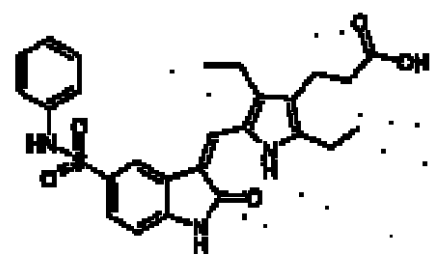
hidroxi-4-morfolin-4-il-fenil}-etanona (Kashiehian, A., et al.,
Mol. Cáncer Ther, 2, 1257-1264 (2003)):

5



y SU11752 (Ismail, T. H. et al., Oncogene, 23, 873-
892 82004))

10



15

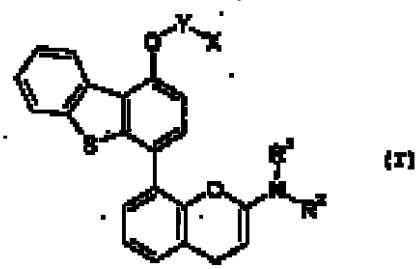
Dado el involucrimiento de la ADN-PK en los procesos de
reparación de ADN, y que se ha demostrado que inhibidores de
moléculas pequeñas radio- y químico- sensibilizan células de
mamíferos en cultivo, una aplicación de drogas inhibidoras
específicas de ADN-PK podrían actuar como agentes que podrían
aumentar la eficacia de la quimioterapia y radioterapia del
cáncer. Los inhibidores de ADN-PK pueden también probar ser
útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por
retrovirus. Por ejemplo se ha demostrado que la pérdida de
actividad de ADN-PK reprime severamente el proceso de
integración retroviral (Daniel A, et al., Science, 284:644-7
(1999)).

25

Ahora se han descubierto compuestos relacionados que
exhiben niveles similares o mejorados de inhibición de ADN-PK,
mientras poseen otras propiedades útiles para uso como
farmacéuticos activos, en particular solubilidad mejorada.

30

Consecuentemente, el primer aspecto de la invención
proporciona un compuesto de la fórmula I:



5 e isómeros, sales, solvatos, formas químicamente protegidas, y
profármacos de los mismos, donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno
un grupo alquilo de C_{1-7} , opcionalmente sustituido, un grupo
heterociclilo de C_{2-10} , o un grupo arilo de C_{5-20} , o pueden juntos
10 formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,
un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4
a 8 átomos en el anillo;

Q es $-NH-C(=O)-$ o $-O-$;

Y es un grupo alquileno de C_{1-8} opcionalmente
15 sustituido;

X se selecciona de SR^3 o NR^4R^5 , donde,

R^3 , o R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de
hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , opcionalmente sustituido, arilo de
 C_{5-20} , o grupos heterociclilo de C_{2-10} , o R^4 y R^5 pueden formar
20 juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,
un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4
a 8 átomos en el anillo;

Si Q es $-O-$, X se selecciona adicionalmente de
 $-C(=O)-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de
25 hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , opcionalmente sustituido, arilo de
 C_{5-20} , o grupos heterociclilo de C_{2-10} , o R^6 y R^7 pueden formar
juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos,
un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4
a 8 átomos en el anillo; y

30 si Q es $-NH-C(=O)-$, $-Y-X$ puede seleccionarse
adicionalmente de alquilo de C_{1-7} .

Un segundo aspecto de la invención proporciona una composición que comprende un compuesto del primer aspecto y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un
5 compuesto del primer aspecto para usarse en un método de terapia.

Un cuarto aspecto de la invención se proporciona para el uso de un compuesto del primer aspecto en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mejorada por la
10 inhibición de ADN-PK.

Se prefiere que el medicamento del cuarto aspecto inhiba selectivamente la actividad de ADN-PK comparado con la PI 3-quinasa y/o ATM. La selectividad es un asunto importante ya que la inhibición de otros miembros de la familia de PI 3-
15 quinasa puede conducir a efectos secundarios no deseados asociados con la pérdida de función de esas enzimas.

En particular, los compuestos pueden utilizarse en la preparación de un medicamento para:

(a) usarse como un adjunto en terapia de cáncer o
20 para potencializar las células de tumor para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos; o

(b) el tratamiento de enfermedades mediadas retrovirales.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un
25 compuesto activo como se describe en la presente para usarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, de preferencia en la forma de una composición farmacéutica.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para inhibir la ADN-PK *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner
30 en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto activo como se describe en la presente.

74

Definiciones

Alquilo de C_{1-7} : El término "alquilo de C_{1-7} ", como se utiliza en la presente, pertenece a una porción monovalente obtenida al remover un átomo de hidrógeno de un compuesto hidrocarburo de C_{1-7} que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, el cual puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y el cual puede estar saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado.

10 Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-7} lineales saturados incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, y n-pentilo(amilo).

Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-7} ramificados saturados incluyen, pero sin limitarse a, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, y neo-pentilo.

Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-7} alicíclicos saturados (también referidos como grupos "cicloalquilo de C_{1-7} ") incluyen, pero sin limitarse a, grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos), tales como metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

25 Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-7} insaturados que tienen de uno o más dobles enlaces carbono-carbono (también referidos como grupos "alquenilo de C_{1-7} ") incluyen, pero sin limitarse a, etenil(vinilo, $-CH=CH_2$), 2-propenilo (alilo, $-CH=CH-CH_2$), isopropenilo ($-C(CH_3)=CH_2$), butenilo, pentenilo, y hexenilo.

Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-7} insaturados que

tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono (también referidos como grupos "alquenilo de C_{1-7} ") incluyen, pero sin limitarse a, etinil(etinilo) y 2-propinil(propargilo).

Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-7} alicíclico (carbocíclico) insaturado que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (también referidos como grupos "cicloalquenilo de C_{1-7} ") incluyen, pero sin limitarse a, grupos no sustituidos tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo, así como grupos sustituidos (por ejemplo, grupos que comprenden tales grupos) tales como ciclopropenilmetilo y ciclohexenilmetilo.

Heterociclilo de C_{1-20} : El término "heterociclilo de C_{1-20} ", como se utiliza en la presente, pertenece a una porción monovalente obtenida al remover un átomo de hidrógeno de un átomo en el anillo de un compuesto herocíclico de C_{1-20} , el compuesto tiene un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, espiro, fusionado, conectado), y que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo, átomos, de los cuales de 1 a 10 son heteroátomos en el anillo, y donde al menos uno de los anillos es un anillo heterocíclico. De preferencia, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo. De " C_{1-20} " indica átomos en el anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{1-10} que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de aziridina, azetidina, pirrolidinas (tetrahidropirrol), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol), piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, y azepina.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{1-20} que tienen un átomo de oxígeno en el anillo incluyen, pero sin limitarse

a, aquellos derivados de oxirano, oxetano, oxolano (tetrahidrofurano), oxol (dihidrofurano), oxano (tetrahidropirano), dihidropirano, pirano (C_5), y oxepina. Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} sustituidos incluyen azúcares en forma cíclica, por ejemplo, furancasas y piranosas, incluyendo, por ejemplo, ribosa, lixosa, xilosa, galactosa, sacarosa, fructosa, y arabinosa.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} que tienen un átomo de azufre en el anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de tiirano, tietano, tiolano (tetrahidrotiofeno), tiano (tetrahidrotiopirano), y tiepano.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} que tienen dos átomos de oxígeno en el anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de dioxolano, dioxano, y dioxepano.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} que tienen dos átomos de nitrógeno en el anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de imidazolidina, pirazolidina (diazolidina), imidazolina, pirazolina (dihidropirazol), y piperazina.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo y un átomo de oxígeno en el anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de tetrahidrooxazol, dihidrooxazol, tetrahidroisoxazol, dihidroisoxazol, morfolina, tetrahidrooxazina, dihidrooxazina, y oxazina.

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} que tienen un átomo de oxígeno en el anillo y un átomo de azufre en el anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de oxatolano y oxatiano (tioxano).

Ejemplos de grupos heterociclilo de C_{3-20} que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo y un átomo de azufre en el

anillo incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de tiazolina, tiazolidina, y tiomorfolina.

Otros ejemplos de grupos heterocíclico de C₁₋₂₀ incluyen, pero sin limitarse a, oxadiazina y oxatiazina.

5 Ejemplos de grupos heterocíclico que adicionalmente llevan uno o más grupos oxo(=O), incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de:

heterocíclicos de C₃, tales como furanona, pirona, pirrolidona (pirrolidinona), pirazolona (pirazolinona),
10 imidazolidona, tiazolona, e isotiazolona;

heterocíclicos de C₄, tales como piperidinona (piperidona), piperidindiona, piperazinona, piperazindiona, piridazinona, y pirimidinona (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), y ácido barbitúrico;

15 heterocíclicos fusionados, tales como oxindol, purinona (por ejemplo, guanina), benzoxazolinona, benzopirona (por ejemplo, coumarin);

anhídridos cíclicos (-C(=O)-O-C(=O)- en un anillo), incluyendo pero sin limitarse a anhídrido maléico, anhídrido
20 succínico, y anhídrido glutérico;

carbonatos cíclicos (-C-C(=O)-O- en un anillo), tales como carbonato de etileno y carbonato de 1,2-propileno;

imidaz (-C(=O)-NR-C(=O)- en un anillo), incluyendo pero sin limitarse a, succinimida, maleimida, ftalimida, y
25 glutarinida;

lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a β-propiolactona, γ-butilolactona, δ-valerolactona (2-piperidona), y ε-caprolactona;

30 lactamas (amidas cíclicas, -NR-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a β-propiolactama, γ-

butirolactama (2-pirrolidona), δ -valerolactama, y ϵ -caprolactama;

carbamatos cíclicos (-O-C(=O)-NR- en un anillo), tales como 2-oxazolidona;

5 ureas cíclicas (-NR-C(=O)-NR- en un anillo), tales como 2-imidazolidona y pirimidin-2,4-diona (por ejemplo, timina, uracilo).

Arilo de C_{5-20} : El término "arilo de C_{5-20} ", como se utiliza en la presente, pertenece a una porción monovalente
10 obtenida al remover un átomo de hidrógeno de un átomo aromático en el anillo de un compuesto aromático de C_{5-20} , el compuesto tiene un anillo, o dos o más anillos (por ejemplo, fusionados), y tiene de 5 a 20 átomos en el anillo, y donde al menos uno de los anillos es un anillo aromático. De preferencia, cada anillo
15 tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

Los átomos en el anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarilo", en cuyo caso el grupo puede referirse convenientemente como grupo "carboarilo de C_{5-20} ".

20 Ejemplos de grupos arilo de C_{5-20} los cuales no tienen heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarilo de C_{5-20}) incluyen, pero no están limitados a, aquellos derivados del benceno (es decir, fenilo) (de C_6), naftaleno (de C_{10}),
antraceno (de C_{14}), fenantreno (de C_{14}), naftaceno (de C_{12}), y
25 pireno (de C_{16}).

Ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos fusionados, uno de los cuales no es un anillo aromático, incluyen, pero sin limitarse a, grupos derivados de indeno y fluoreno.

30 Alternativamente, los átomos en el anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, incluyendo, pero sin limitarse

a oxígeno, nitrógeno, y azufre, como en "grupos heteroarilo". En este caso, el grupo puede referirse convenientemente como grupo "heteroarilo de C_{3-20} ", donde "de C_{3-20} " denota átomos en el anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos. De preferencia, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 3 a 4 son heteroátomos en el anillo.

Ejemplos de grupos heteroarilo de C_{3-20} incluyen, pero sin limitarse a, grupos heteroarilo de C_5 derivados de furano (oxol), tiofeno (tiol), pirrol (azol), imidazol (1,3-diazol), pirazol (1,2-diazol), triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, esotiazol, oxadiazol, y oxatriazol; y grupos heteroarilo de C_6 derivados de esoxazina, piridina (azina), piridazina (1,2-diazina), pirimidina (1,3-diazina; por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina), triazina, tetrazol, y oxadiazol (furazan).

Ejemplos de grupos heterocíclicos de C_{3-20} (algunos de los cuales son grupos heteroarilo de C_{3-20}) los cuales comprenden anillos fusionados, incluyen, pero sin limitarse a, grupos heterocíclicos de C_9 derivados del benzofurano, isobenzofurano, indol, isoindol, purina (por ejemplo, adenina, guanina), benzotiofeno, benzimidazol; grupos heterocíclicos de C_{10} derivados de quinolina, isoquinolina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina; grupos heterocíclicos de C_{11} derivados de carbazol, dibenzotiofeno, dibenzofurano; grupos heterocíclicos de C_{12} derivados de acridina, xanteno, fenoxatien, fenazina, fenoxazina, fenotiazina.

Los grupos alquilo de C_{1-7} , heterocíclico de C_{3-20} y arilo de C_{3-20} en lo anterior ya sea solos o como parte de otro sustituyente, pueden opcionalmente por sí mismos sustituirse con uno o más grupos seleccionados de ellos mismos y los sustituyentes adicionales listados en lo siguiente.

Halo: -F, -Cl, -Br, e -I.

Hidroxi: -OH.

Éter. -OR, donde R es un éter sustituyente, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} (también referidos como grupo alcoxi de C_{1-7} , discutido en lo siguiente), un grupo heterociclilo de C_{3-20} (también referidos como un grupo heterociclíloxi de C_{3-20}), o un grupo arilo de C_{5-20} (también referidos como un grupo ariloxi de C_{5-20}), de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} .

10 Alcoxi de C_{1-7} : -OR, donde R es un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos alcoxi de C_{1-7} incluyen, pero sin limitarse a, -OCH₃ (metoxi), -OCH₂CH₃ (etoxi) y -OC(CH₃)₃ (ter-butoxi).

Oxo (ceto, -ona): =O. Ejemplos de compuestos cíclicos y/o grupos que tienen, como un sustituyente, un grupo oxo (=O) incluyen, pero sin limitarse a carbocíclicos tales como ciclopentanona y ciclohexanona; heterocíclicos, tales como pirona, pirrolidona, pirazolona, pirazolinona, piperidona, piperidindiona, piperazindiona, e imidazolidona; anhídridos cíclicos, incluyendo pero no limitados a anhídrido maléico y anhídrido succínico; carbonatos cíclicos, tales como carbonato de propileno; imidas, incluyendo pero sin limitarse a, succinimida y maleimida; lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a, β-propiolactona, γ-butirolactona, δ-valerolactona, y ε-caprolactona; y lactamas (amidas cíclicas, -NH-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a, β-propiolactama, γ-butirolactama (2-pirrolidona), δ-valerolactama, y ε-caprolactama.

30 Imino (imina): =NR, donde R es un sustituyente imino, por ejemplo, hidrógeno, grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo

heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitarse a, $=NH$, $=NMe$, $=NEt$, y $=NPh$.

Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): $-C(=O)H$.

- 5 Acil(ceto): $-C(=O)R$, donde R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} (también referido como un alquilacilo de C_{1-7} o alcanilo de C_{1-7}), un grupo heterociclilo de C_{3-20} (también referidos como heterociclilacil de C_{3-20}), o un grupo arilo de C_{5-20} (también referido como arilacilo de C_{5-20}), de preferencia un alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitarse a, $-C(=O)CH_3$ (acetilo), $-C(=O)CH_2CH_3$ (propionilo), $-C(=O)C(CH_3)_2$ (butirilo), y $-C(=O)Ph$ (benzoilo, fenona).

Carboxi (ácido carboxílico): $-COOH$.

- 15 Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): $-C(=O)OR$, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupo éster incluyen, pero sin limitarse a, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_2$, y $-C(=O)OPh$.

- 20 Aciloxi(éster inverso): $-OC(=O)R$, donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitarse a, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_2$, $-OC(=O)Ph$, y $-OC(=O)CH_2Ph$.

- Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): $-C(=O)NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, como se define para los grupos amino.
- 30 Ejemplos de grupos amido incluyen, pero sin limitarse a, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, y

-C(=O)N(CH₂CH₃)₂, así como grupos amido en los cuales R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiormorfolinocarbonilo, y piperazinocarbonilo.

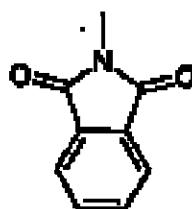
Acilamido (acilamino): -NR¹C(=O)R², donde R¹ es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₇, un grupo heterociclilo de C₃₋₂₀, o un grupo arilo de C₃₋₂₀, de preferencia hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₇, y R² es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo de C₁₋₇, un grupo heterociclilo de C₃₋₂₀, o un grupo arilo de C₃₋₂₀, de preferencia hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₇. Ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero sin limitarse a, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃, y -NHC(=O)Ph. R¹ y R² pueden juntos formar una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimídilo, maleimídilo y ftalimídilo:



succinimídilo



maleimídilo



ftalimídilo

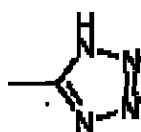
Acilureido: -N(R¹)C(O)NR²C(O)R³ donde R¹ y R² son independientemente sustituyentes ureido, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₇, un grupo heterociclilo de C₃₋₂₀, o un grupo arilo de C₃₋₂₀, de preferencia hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁₋₇. R³ es un grupo acilo como se define para los grupos acilo. Ejemplos de grupos acilureido incluyen, pero sin limitarse a, -NHCONHC(O)H, -NHCONMeC(O)H, -NHCONEtC(O)H, -NHCONMeC(O)Me, -NHCONEtC(O)Et, -NMeCONHC(O)Et, -NMeCONHC(O)Me, -NMeCONHC(O)Et, -NMeCONMeC(O)Me, -NMeCONEtC(O)Et, y -NMeCONHC(O)Ph.

Carbamato: $-NR^1-C(O)-OR^2$ donde R^1 es un sustituyente amino como se define para los grupos amino y R^2 es un grupo éster como se define para los grupos éster. Ejemplos de grupos carbamato incluyen, pero sin limitarse a, $-NH-C(O)-O-Me$, $-NMe-$
 5 $C(O)-O-Me$, $-NH-C(O)-O-Et$, $-NMe-C(O)-O-t-butilo$, y $-NH-C(O)-O-Ph$.

Tioamido (tiocarbamilo): $-C(=S)NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero sin
 10 limitarse a, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, y $-C(=S)NHCH_2CH_3$.

Tetrazolilo: un anillo aromático de cinco miembros que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono,

15



20

Amino: $-NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-7} (también referido como alquilamino de C_{1-7} o di-alquilo de C_{1-7} amino), un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia H o un grupo alquilo de C_{1-7} , o, en el caso de un grupo amino "cíclico", R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Ejemplos
 25 de grupos amino incluyen, pero sin limitarse a, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, y $-NHCPh$. Ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero sin limitarse a, azetidino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, y tiomorfolino.

30

Imino: $-NR$, donde R es un sustituyente imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo

heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia H o un grupo alquilo de C_{1-7} .

Amidina: $-C(=NR)NR_2$, donde cada R es un sustituyente amidina, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia H o un grupo alquilo de C_{1-7} . Un ejemplo de un grupo amidina es $-C(=NH)NH_2$.

Carbazoilo (hidrazinocarbonilo): $-C(O)-NN-R^1$ donde R^1 es un sustituyente amino como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos azino incluyen, pero sin limitarse a, $-C(O)-NN-H$, $-C(O)-NN-Me$, $-C(O)-NN-Et$, $-C(O)-NN-Ph$, y $-C(O)-NN-CH_2-Ph$.

Nitro: $-NO_2$.

Nitroso: $-NO$.

Azido: $-N_3$.

Ciano (nitrilo, carbonitrilo): $-CN$.

Isociano: $-NC$.

Cianato: $-OCN$.

Isocianato: $-NCO$.

Tiociano (tiocianato): $-SCN$.

Isotiociano (isotiocianato): $-NCS$.

Sulfidrilo (tíol, mercapto): $-SH$.

Tioéter (sulfuro): $-SR$, donde R es un sustituyente tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} (también referido como un grupo alquiltio de C_{1-7}), un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos alquiltio de C_{1-7} incluyen, pero sin limitarse a, $-SCH_3$ y $-SCH_2CH_3$.

Disulfuro: $-SS-R$, donde R es un sustituyente disulfuro, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{5-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} (también referido en la presente como

disulfuro de alquilo de C_{1-7}). Ejemplos de grupos de disulfuro de alquilo de C incluyen, pero sin limitarse a, $-SSCH_3$ y $-SSCH_2CH_3$.

Sulfona (sulfonilo): $-S(=O)_2R$, donde R es un
 5 sustituyente sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{2-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero sin limitarse a, $-S(=O)_2CH_3$ (metansulfonilo, mesilo), $-S(=O)_2CF_3$ (triflilo), $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2C_4F_9$
 10 (nonaflilo), $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (tresilo), $-S(=O)_2Ph$ (fenilsulfonilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), y 4-nitrofenilo (nosilo).

Sulfina (sulfinilo, sulfoxido): $-S(=O)R$, donde R es un sustituyente sulfina, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} ,
 15 un grupo heterociclilo de C_{2-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfina incluyen, pero sin limitarse a, $-S(=O)CH_3$ y $-S(=O)CH_2CH_3$.

Sulfoniloxi: $-OS(=O)_2R$, donde R es un sustituyente sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo
 20 heterociclilo de C_{2-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero sin limitarse a, $-OS(=O)_2CH_3$ y $-OS(=O)_2CH_2CH_3$.

Sulfiniloxi: $-OS(=O)R$, donde R es un sustituyente sulfiniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo
 25 heterociclilo de C_{2-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfiniloxi incluyen, pero sin limitarse a, $-OS(=O)CH_3$ y $-OS(=O)CH_2CH_3$.

Sulfamino: $-NR^1S(=O)_2OH$, donde R^1 es un sustituyente amino, como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos
 30 sulfamino incluyen, pero sin limitarse a, $-NHS(=O)_2OH$ y $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.

Sulfonamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, donde R^1 es un sustituyente amino, como se define para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{6-20} , de preferencia un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Sulfinamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$, donde R^1 es un sustituyente amino, como se define para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia a un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfinamino incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$.

Sulfamilo: $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, donde R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos sulfamilo incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, y $-\text{S}(=\text{O})\text{NEtPh}$.

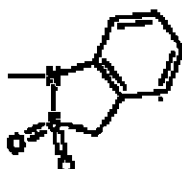
Sulfonamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, donde R^1 es un sustituyente amino, como se define para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-7} , un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia un grupo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$. Una clase especial de grupos sulfonamino son aquellos derivados de sulfamas— en estos grupos uno de R^1 y R es un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia fenilo, mientras que el otro de R^1 y R es un grupo bidentado que se ancla al grupo arilo de C_{6-20} , tal como grupo bidentado derivado de un grupo alquilo de C_{1-7} . Ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitarse a:

92



2,3-dihidro-tenzo[e]oxotiazol-1,1-dióxido-2-ilo

5



1,2-dihidro-benzo[c]oxadiazol-2,2-dióxido-1-ilo

10



3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazol-1,1-dióxido-2-ilo

Fosforamidita: $-OP(OR^1)-NR^2_2$, donde R^1 y R^2 son sustituyentes fosforamidita, por ejemplo, $-H$, un grupo alquilo de C_{1-7} (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia $-H$, un grupo alquilo de C_{1-7} , o un grupo arilo C_{6-20} . Ejemplos de grupos fosforamidito incluyen, pero sin limitarse a, $-OP(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$, y $-OP(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$.

20

Fosforamidata: $-OP(=O)(OR^1)-NR^2_2$, donde R^1 y R^2 son sustituyentes fosforamidata, por ejemplo, $-H$, un grupo alquilo de C_{1-7} (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo de C_{3-20} , o un grupo arilo de C_{6-20} , de preferencia $-H$, un grupo alquilo de C_{1-7} , o un grupo arilo de C_{6-20} . Ejemplos de grupos fosforamidata incluyen, pero sin limitarse a, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$, y $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$.

25

En muchos casos, los sustituyentes pueden sustituirse por sí mismos. Por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-7} puede sustituirse con, por ejemplo, un alquilo de C_{1-7} (también referidos como un grupo arilo de C_{1-7} -alcoxi de C_{1-7}), por ejemplo, ciclohexilmetoxi, un grupo heterociclilo de C_{3-20}

30

(también referido como un grupo arilo de C_{6-20} -alcoxi de C_{1-7}), por ejemplo ftalimidooxeti, o un grupo arilo de C_{6-20} (también referidos como un grupo arilo de C_{6-20} -alcoxi de C_{1-7}), por ejemplo, benciloxi.

5 Alquilenos de C_{1-5} : El término "alquilenos de C_{1-5} ", como se utiliza en la presente, pertenece a una porción bidentada obtenida al remover dos átomos de hidrógeno, ya sea del mismo átomo de carbono, o uno de cada uno de los dos diferentes átomos de carbono, de un compuesto hidrocarburo lineal
10 alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (a menos que se especifique de otra forma), el cual puede ser saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. Así, el término "alquilenos" incluye las sub-clases alquilenos, alquilenos, etc., como se discute en lo siguiente.

15 Ejemplos de grupos alquilenos de C_{1-5} saturados incluyen, pero sin limitarse a, $-(CH_2)_n-$ donde n es un número entero de 1 a 5, por ejemplo, $-CH_2-$ (metileno), $-CH_2CH_2-$ (etileno), $-CH_2CH_2CH_2-$ (propileno), y $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (butileno).

 Ejemplos de grupos alquilenos de C_{1-5} parcialmente
20 insaturados incluyen, pero sin limitarse a, $-CH=CH-$ (vinileno), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ y $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$.

 Los grupos sustituyentes listados en lo anterior pueden ser sustituyentes en un grupo alquilenos.

25

Incluyen Otras Formas

 Las formas iónicas, sal, solvato, y protegidas de estos sustituyentes que se incluyen en lo anterior son bien conocidas. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico ($-COOH$) también incluyen la forma aniónica (carboxilato) ($-COO^-$),
30 una sal o solvato del mismo, así como formas convencionales

protegidas. Similarmente, una referencia a un grupo amino incluyen la forma protonada ($-N^+HR^1R^2$), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal clorhidrato, así como formas convencionales protegidas de un grupo amino. Similarmente, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica ($-O^-$), una sal o solvato del mismo, así como formas convencionales protegidas de un grupo hidroxilo.

Isómeros, Sales, Solvatos, Formas Protegidas y Profármacos

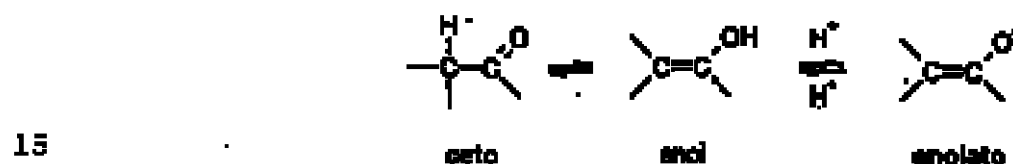
Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas particulares, incluyendo pero sin limitarse a, formas cis- y trans-; formas E- y Z-; formas c-, t-, y r-; formas endo- y exo-; formas R-, S- y meso-; formas D- y L-; formas d- y l-; formas (+) y (-); formas ceto-, enol- y enolato; formas sin- y anti-; formas sinclinal- y anticlinal-; formas α y β ; formas axial- y ecuatorial-; formas de bote-, silla-, giro-, envoltura- y semi-silla-; y combinaciones de las mismas en lo siguiente referidas colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

Nótese que, excepto para las formas tautoméricas como se discute en lo siguiente, se excluyen específicamente del término "isómeros", como se usa en la presente, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos más que simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-OCH_3$, no se interpreta como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-CH_2OH$. Similarmente, una referencia a orto-clorofenilo no se interpreta como una referencia a su isómero estructural meta-

95
95

clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede bien incluir formas isoméricas estructuralmente que caen dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo de C_3 ; incluyen n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec-, y ter-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta-, y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no corresponde a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto-, enol- y enolato-, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol
10 (ilustrado en lo siguiente), imina/enamina, alcohol amida/imino, anidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/antíol, N-nitroso/hidroxisazo, y nitro/aci-nitro.



Nótese que los compuestos con una o más sustituciones isotópicas se incluyen específicamente en el término "isómero". Por ejemplo, H puede estar en una forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D), y ^3H (T); C puede estar en una forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; o puede estar en una forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se especifique de otra forma, una referencia a un compuesto en particular incluye todas las formas isoméricas, incluyendo (completa o parcialmente) mezclas racémicas y otras de los mismos. Los métodos para la
25 preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccional y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas son conocidos en la técnica o son obtenidos rápidamente al adaptar los métodos
30 enseñados en la presente, o métodos conocidos, en una manera conocida.

A menos que se especifique de otra forma, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas iónicas, sal solvato y protegidas del mismo, por ejemplo, como se discute en lo siguiente.

≡ Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.

For ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo -COOH puede ser -COO^-), entonces una sal puede formarse con un catión apropiado. Ejemplos de cationes inorgánicas apropiados incluyen, pero no están limitados a, iones de metal alcali tales como Na^+ y K^+ , cationes de tierra alcalina tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, ión de amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_2R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos apropiados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH_2 puede ser -NH_3^+), entonces una sal puede formarse con un anión apropiado. Ejemplos de aniones inorgánicos apropiados incluyen, pero no

están limitados a, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: hidrocblórico, hidrobrómico, hidroiodico, sulfúrico, sulfuros, nítrico, nitros, fosfórico, y fosforoso. Ejemplos de aniones orgánicos apropiados incluyen, pero no
5 están limitados a, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, palmítico, láctico, málico, pantoico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutámico, aspártico, benzoico, cinámico,
10 pirúvico, salicíclico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, fenilsulfónico, toluensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, etandisulfónico, oxálico, pantoténico, isotiónico, valérico, lactobiónico, y glucénico. Ejemplos de aniones poliméricos apropiados incluyen, pero no están
15 limitados a, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa en la presente en el sentido
20 convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo compuesto activo, sal de compuesto activo) y solvente. Si el solvente es agua, el solvato puede referirse convenientemente como un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar el compuesto activo en una forma químicamente protegida. El término "forma químicamente protegida", como se
25 usa en la presente, corresponde a un compuesto en el cual uno o más grupos funcionales reactivos se protegen de reacciones químicas indeseables, esto es, están en la forma de un grupo protegido o de protección (también conocido como grupo
30

enmascarado o de enmascaramiento o un grupo bloqueado o de bloqueo). Al proteger un grupo funcional reactivo, las reacciones que involucran otros grupos funcionales reactivos no protegidos pueden realizarse, sin afectar el grupo protegido; al grupo protegido puede removerse, usualmente en un paso subsecuente, sin afectar sustancialmente el resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts, Wiley, 1999).

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter de t-butilo; un éter de bencilo, benzidrido (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetilo); o trimetilsililo o t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal o cetal, respectivamente, en el cual el grupo carbonilo (>C=O) se convierte a un diéter (>C(OR)₂), por la reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona es rápidamente regenerado por hidrólisis usando un gran exceso de agua en la presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amino puede protegerse, por ejemplo, como una amida o un uretano, por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); una benziloxiamida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenilo-2-propoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Boc), como una 9-fluorinilmetoxiamida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxiamida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxiamida (-NH-Tec), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida (-NH-Troc), como una aliloxiamida (-NH-Alloc), como una 2(-fenilsulfonilo)etiloxiamida (-NH-Psec); o, en casos apropiados como una N-óxido (>NO).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede

protegerse como un éster por ejemplo, como: un alquiléster de C_{1-7} (por ejemplo un metiléster; un t-butiléster); un haloalquiléster de C_{1-7} (por ejemplo, un trihaloalquiléster de C_{1-7}); alquilaliléster de C_{1-7} -alquiléster de C_{1-7} ; o un arilo de C_{6-20} -alquiléster de C_{1-7} (por ejemplo, un benciléster; un nitrobenciléster); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéster (-SR), por ejemplo, como: un tioéster de bencilo; un éter de acetanilómetilo (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar el compuesto activo en la forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en la presente, corresponde a un compuesto el cual, cuando se metaboliza (por ejemplo in vivo), produce el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar ventajas en el manejo, administración o propiedades metabólicas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se divide para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto progenitor, con, donde sea apropiado, la protección previa de cualquiera de los otros grupos reactivos presentes en el compuesto progenitor, seguida por la desprotección si se requiere. Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos donde R es alquilo de C_{1-7} (por ejemplo -Me, -Et); aminoalquilo de C_{1-7} (por ejemplo aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolin)etilo); y

alquilo de C_{1-7} aciloxi (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; por ejemplo pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etilo-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 5 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexilo-carboniloximetilo; 1-ciclohexilo-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4- 10 tetrahidropirani) carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropirani) carboniloxietilo).

También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto el cual, en una reacción química adicional, produce el compuesto activo. Por ejemplo, el profármaco puede ser un 15 derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un éster derivado de aminoácido.

Inhibición Selectiva

20 La 'inhibición selectiva' significa la inhibición de una enzima a un grado mayor que la inhibición de una o más de otras enzimas. Esto es medible selectivamente al comparar la concentración de un compuesto requerido para inhibir el 50% de la actividad (IC_{50}) de una enzima contra la concentración del mismo compuesto requerido para inhibir el 50% de la actividad (IC_{50}) de la otra enzima (véase en lo siguiente). El resultado se expresa como una proporción. Si la proporción es mayor que 1, entonces el compuesto probado exhibe alguna selectividad en su acción inhibitoria.

30 Los compuestos de la presente invención de preferencia exhiben una selectividad de más de 3, 10, 20 ó 50

contra la ADN-PK sobre la PI 3-kinasa.

Los compuestos de la presente invención de preferencia exhiben una selectividad de más de 5, 10, 50 ó 100 contra ADN-PK sobre la ATM.

5 Se prefiere que las IC₅₀s usadas para determinar la selectividad se determinen usando los métodos descritos en WO 03/024949, los cuales se incorporan en la presente para referencia.

10 Referencias Adicionales

Cuando Q es -NH-C(=O)-, X es de preferencia NR⁴R⁵. Además se prefiere que Y sea un grupo alquileo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, más preferiblemente un grupo alquileo de C₁₋₂ opcionalmente sustituido y más preferiblemente
15 un grupo alquileo de C₁₋₁.

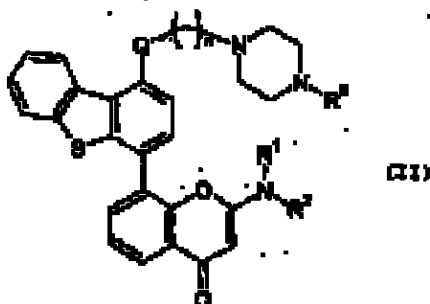
Cuando Q es -O- y X es NR⁴R⁵, entonces Y es de preferencia un grupo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, más preferiblemente un grupo alquileo de C₁₋₂ opcionalmente sustituido y más preferiblemente un grupo alquileo de C₁₋₁.

20 En algunas modalidades, R⁴ y R⁵ de preferencia se seleccionan de manera independiente de H y alquilo de C₁₋₇ opcionalmente sustituido, más preferiblemente H y alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido y más preferiblemente alquilo de H y C₁₋₂ opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales
25 preferidos incluyen, pero no están limitados a, hidroxí, metoxi, -NR₂, arilo de C₆ opcionalmente sustituido y heterociclilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, un nitrógeno opcionalmente
30 sustituido que contiene un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. De preferencia, el anillo

heterocíclico tiene de 5 a 7 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos preferidos incluyen, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y tetrahidropirrol. Estos grupos pueden sustituirse, y un grupo particularmente preferido es piperazinilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente está de preferencia en el átomo para-nitrógeno. Los N-sustituyentes preferidos incluyen alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo de C_6 opcionalmente sustituido y acilo (con un grupo alquilo de C_{1-4} como el sustituyente acilo).

Algunos compuestos preferidos de la presente invención pueden representarse por la fórmula II:



donde:

R^1 , R^2 y Q son como se definen para la fórmula I;

n es 1 a 7, de preferencia 1-4 y más preferiblemente

1 ó 2; y

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido (de preferencia alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido), arilo de C_6-10 opcionalmente sustituido (de preferencia arilo de C_6 opcionalmente sustituido), y acilo (donde el sustituyente arilo es de preferencia alquilo de C_{1-4}).

Las preferencias para R^5 y R^7 pueden ser las mismas que para R^1 y R^2 expresadas en lo anterior.

En la fórmula I (y en la fórmula II), cuando R^1 y R^2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos, esto puede

103

formar parte de un grupo heterocíclico de C_{4-25} definido en lo anterior (excepto con un mínimo de 4 átomos en el anillo), el cual debe contener al menos un átomo en el anillo de nitrógeno. Se prefiere que R^1 y R^2 formen, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico que tiene 5, 6 ó 7 átomos, más preferiblemente 6 átomos en el anillo.

Los anillos sencillos que tienen un átomo de nitrógeno que incluyen acetidina, acetidina, pirrolidina (tetrahidropirrol), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isocazol), piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, y azepina; dos átomos de nitrógeno incluyen imidazolidina, pirazolidina (diazolidina), imidazolina, pirazolina (dihidropirazol), y piperazina; un nitrógeno y un oxígeno incluyen tetrahydrooxazol, dihydrooxazol, tetrahydroisoxazol, dihydroisoxazol, morfolina, tetrahydrooxacin, dihydrooxacin, y oxacin; un nitrógeno y un azufre incluyen tiazolina, tiazolidina, y tiormorfolina.

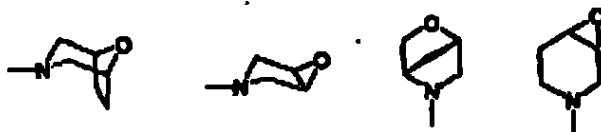
Los anillos preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo además del nitrógeno, y en particular, los heteroátomos preferidos son oxígeno y azufre. De este modo, los grupos preferidos incluyen morfolino, tiormorfolino, tiazolinilo. Los grupos preferidos sin un heteroátomo adicional incluyen pirrolidino.

Los grupos más preferidos son morfolino y tiormorfolino.

Como se mencionó en lo anterior, estos grupos heterocíclicos pueden por sí mismos sustituirse; una clase preferida de sustituyente es un grupo alquilo de C_{1-7} . Cuando el grupo heterocíclico es morfolino, el grupo o grupos sustituyentes son de preferencia metilo o etilo, y más

preferiblemente metilo. Un solo sustituyente metilo es más preferible en la posición 2..

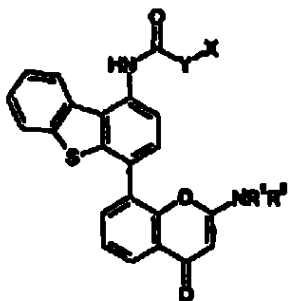
Así como en los grupos de anillo sencillo listados en lo anterior, también se visualizan los anillos con puentes o entrecruzamientos Ejemplos de estos tipos de anillo donde el grupo contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno son:



Estos se nombran 3-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, y 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, respectivamente.

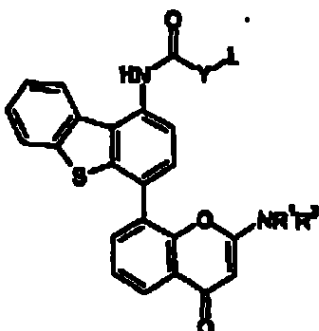
15 Métodos de Síntesis Generales

Los compuestos de la fórmula I, donde Q es -NH-C(=O)- pueden representarse como la Fórmula 1:



Fórmula 1

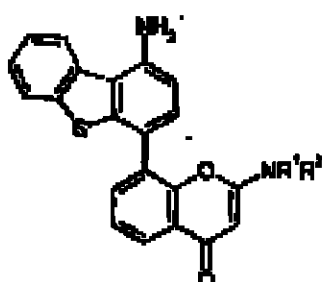
Estos compuestos, donde -Y-X no es alquilo de C_{1-7} , pueden hacerse de compuestos de la fórmula 2:



Fórmula 2

donde L es cloro o bromo, al reaccionar con la amina o tiol
5 apropiados. Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura
ambiente, o puede calentarse, si es necesario.

Los compuestos de la fórmula 2 pueden sintetizarse
por la reacción de un compuesto de la fórmula 3:



Fórmula 3

con un compuesto de la fórmula 4:



Fórmula 4

en la presencia de una base orgánica, por ejemplo,
triethylamina.

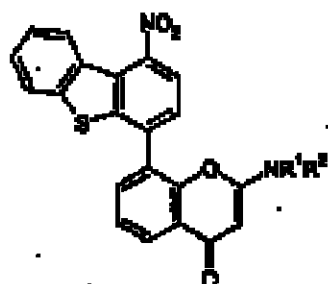
Los compuestos de la fórmula 1 donde -Y-X es alquilo
de C₁₋₇ pueden sintetizarse por la reacción de un compuesto de
la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 4a:



Fórmula 4a

en la presencia de una base orgánica, por ejemplo,
triethylamina.

Los compuestos de la fórmula 3 pueden sintetizarse al
reducir un compuesto de la fórmula 5:

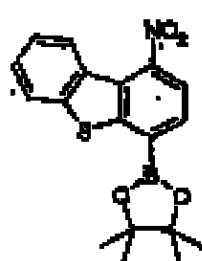


Fórmula 5

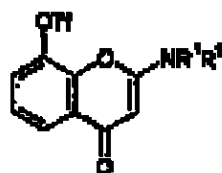
usando un agente reductor apropiado, por ejemplo, zinc en ácido acético.

5 Los compuestos de la fórmula 5 pueden sintetizarse por el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de compuestos de la fórmula 6 y 7:

10



Fórmula 6



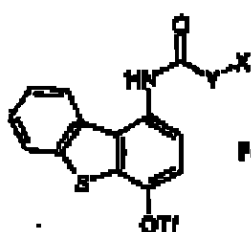
Fórmula 7

15 Este método se describe en WO 02/024949 (Ruta de Síntesis 7c) - el éster borónico puede remplazarse por grupos de boro equivalentes.

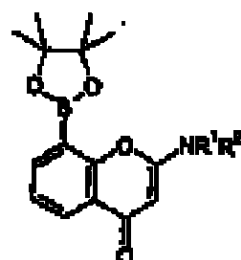
Las rutas a compuestos de la fórmula 7 se describen en WO 03/024949 (Ruta de Síntesis 6).

20 Los compuestos de la fórmula 1 donde -Y-X es alquilo de C₁₋₇ pueden también sintetizarse por el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de compuestos de la fórmula 8 y 9:

25



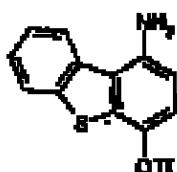
Fórmula 8



Fórmula 9

Los compuestos de la fórmula 9 pueden sintetizarse de un compuesto de la fórmula 10:

30



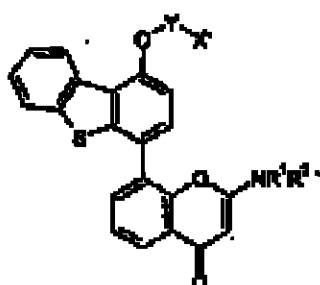
Fórmula 10

por la reacción con el anhídrido ácido apropiado en, por ejemplo, piridina.

Los compuestos de la fórmula 9 pueden sintetizarse de compuestos de la fórmula 8 por la reacción con el reactivo de boro apropiado.

Los compuestos de la fórmula 1, donde Q es -O- y X se selecciona de SR¹ o NR¹R² pueden representarse como la fórmula 11:

10

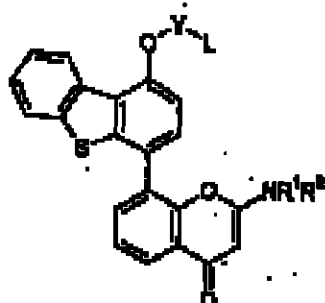


Fórmula 11

15

donde X' representa SR¹ o NR¹R². Estos compuestos pueden sintetizarse de compuestos de la fórmula 12:

20



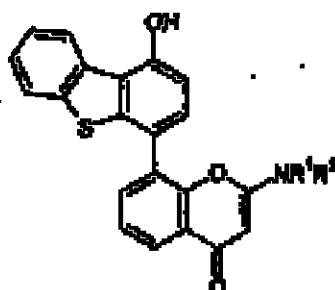
Fórmula 12

25

donde L es cloro o bromo, al reaccionar con la amina o tiol apropiado. Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, o puede calentarse, si es necesario.

Los compuestos de la fórmula 12 pueden sintetizarse por la reacción de un compuesto de la fórmula 13:

30



Fórmula 13

con un compuesto de la fórmula 14:

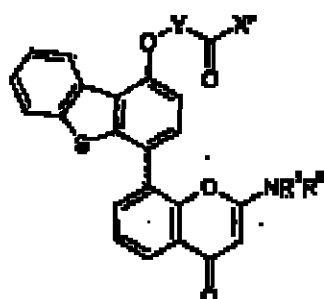


5 en la presencia de, por ejemplo, carbonato de potasio.

Los compuestos de la fórmula 13 pueden sintetizarse de compuestos de la fórmula 3 usando un procedimiento de diazotización-hidrólisis. Esto convierte primero el grupo amino en la sal fluoroborato de diazonio, por ejemplo, usando HBF₄ y
10 nitrito de butilo, el cual entonces se hidroliza usando, por ejemplo, óxido de cobre (I) -nitrato de cobre (II) acuoso.

Los compuestos de la fórmula I, donde Q es -O- y X es -C(=O)-NR⁶R⁷ pueden representarse como la fórmula 15:

15

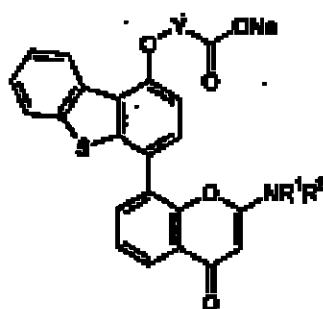


Fórmula 15

20

donde X'' representa NR⁶R⁷. Estos compuestos pueden sintetizarse de compuestos de la fórmula 16:

25

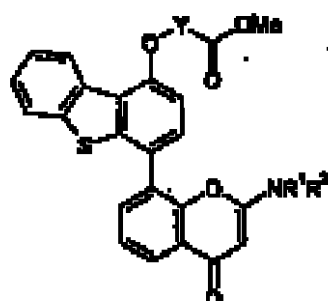


Fórmula 16

por la reacción con la amina apropiada en la presencia de HBTU y HOBT.

30

Los compuestos de la fórmula 16 pueden hacerse de compuestos de la fórmula 17:

109
109

Fórmula 17

por la reacción con hidróxido de sodio en metanol. Los
compuestos de la fórmula 17 pueden sintetizarse de compuestos
de la fórmula 10 por la reacción con un compuesto de la fórmula
18:



Fórmula 18

en la presencia de, por ejemplo, carbonato de potasio.

Uso de Compuestos de la Invención

La presente invención proporciona compuestos activos, específicamente, activos 8-[1-sustituido-dibenzotiofen-4-ilo]-2-morfolin-4-il-cromon-4-onas.

El término "activo", como se usa en la presente, corresponde a compuestos que son capaces de inhibir la actividad DNA-PK, e incluye específicamente ambos compuestos con actividad intrínseca (fármacos), así como a profármacos de tales compuestos, cuyos profármacos pueden por sí mismos exhibir poca o nula actividad intrínseca.

Un ensayo que puede usarse a fin de comprobar la inhibición de DNA-PK ofrecida por un compuesto en particular se describe en los ejemplos en lo siguiente.

La presente invención además proporciona un método para inhibir la inhibición de DNA-PK en una célula, que comprende contactar a la célula con una cantidad efectiva de un

compuesto activo, de preferencia en la forma de una composición farmacéuticamente aceptable. El método puede practicarse in vitro o in vivo.

Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo de un tumor) puede crecerse in vitro y llevar a un compuesto activo en contacto con las células en conjunción con agentes que tienen un efecto curativo conocido, y observar el aumento del efecto curativo del compuesto en esas células.

La presente invención además proporciona compuestos activos que inhiben la actividad DNA-PK así como métodos para inhibir la actividad DNA-PK que comprenden contactar una célula con una cantidad efectiva de un compuesto activo, ya sea in vitro o in vivo.

La invención además proporciona compuestos activos para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. El método puede comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, de preferencia en la forma de una composición farmacéutica.

El término "tratamiento", como se usa en la presente en el contexto de tratar un padecimiento, corresponde generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los cuales algunos efectos terapéuticos deseados se alcanzan, por ejemplo, la inhibición del progreso del padecimiento, e incluyen una reducción en la tasa de progreso, una interrupción en la tasa de progreso, mejoramiento del padecimiento y cura del padecimiento. El tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis) también se incluye.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente, corresponde a aquella cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o dosificación de

la que se comprende un compuesto activo, que es efectiva para producir algún efecto terapéutico deseado, adecuada con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Administración

5 El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto por una ruta conveniente de administración, ya sea sistémica/periféricamente o en el sitio de acción deseada, incluyendo pero no limitado a, oral (por ejemplo, por
10 ingestión); tópica (incluyendo por ejemplo, transdermal, intranasal, ocular, bucal, y sublingual); pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz); rectal; vaginal; parenteral, por ejemplo, por inyección,
15 incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoides, e intrasternal; por implante de un depósito,
20 por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente.

El sujeto puede ser un eucaricota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino
25 (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), un primate, simio (por ejemplo, un macaco o mono), un macaco (por ejemplo, mono tití o mandril), un mono (por ejemplo gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un humano.

Formulaciones

30 Mientras que es posible para administrar suero el compuesto activo, es preferible presentarlo como una

composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprenda al menos un compuesto activo, como se define en lo anterior, junto con uno o más portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampón, estabilizadores, preservadores, lubricantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

De este modo, la presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas, como se define en lo anterior, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprenda mezclar al menos un compuesto activo, como se define en lo anterior, junto con uno o más portadores, excipientes, tampón, adyuvantes, estabilizadores u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente corresponde a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico acertado, apropiadas para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, adecuados con una relación razonable beneficio/riesgo. Cada portador, excipiente, etc., debe también ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Portadores, excipientes, etc. apropiados pueden encontrarse en textos farmacéuticos estándar, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1950.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación única y pueden presentarse por

cualesquier métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen las etapas de llevar en asociación el compuesto activo con el portador el cual se constituye de uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al llevar en asociación uniforme e íntimamente el compuesto activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o amos, y entonces moldear el producto si es necesario.

Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollitas, supositorios, pesarios, ungüentos, geles, pastas, cremas, aerosoles, vaporizaciones, espumas, lociones, aceites, bolcs, remedios o aerosoles.

Las formulaciones apropiadas para la administración oral (por ejemplo, por ingestión) pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o tabletas, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del compuesto activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite; como un bolo; como un remedio; o como una pasta.

Una tableta puede hacerse por medios convencionales, por ejemplo, por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina apropiada el compuesto activo en una forma libre de flujo tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, acacia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); rellenos o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato ácido de

114

calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegradores (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona entrecruzada, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); y preservadores (por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Las tabletas moldeadas pueden hacerse al moldear en una máquina apropiada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente pueden cubrirse o perforarse y pueden formularse de tal forma que proporcionen liberación lenta o controlada del compuesto activo de la misma usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en varias proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas opcionalmente pueden proporcionarse con una cubierta entérica, para proporcionar su liberación en partes del intestino diferentes al estómago.

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) pueden formularse como un ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, aspersión, aerosol o aceite. Alternativamente, una formulación pueda comprender un parche o un apósito tal como un vendaje o emplaste adhesivo impregnado con los compuestos activos y opcionalmente uno más excipientes o diluyentes.

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica en la boca incluyen trociscos que comprenden el compuesto activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte tales como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el

compuesto activo en un portador líquido apropiado.

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica al ojo también incluyen gotas para ojos donde el compuesto activo se disuelve o suspende en un portador
5 apropiado, especialmente un solvente acuoso para el compuesto activo.

Las formulaciones apropiadas para la administración nasal, donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo
10 de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras el cual se administra en la manera en la cual se toma una aspiración, por ejemplo, por rápida inhalación a través de la rama nasal del polvo mantenido cerca de la nariz desde un contenedor. Las formulaciones apropiadas donde el portador es un líquido para
15 administración como, por ejemplo, aspersión nasal, gotas nasales o por administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto activo.

Las formulaciones apropiadas para administración por inhalación incluyen aquellas presentadas como una aspersión en
20 aerosol de un empaque presurizado, con el uso de un propelente apropiado. Así como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otros gases apropiados.

Las formulaciones apropiadas para la administración
25 tópica mediante la piel incluyen ungüentos, cremas y emulsiones. Cuando se formulan en un ungüento, el compuesto activo puede emplearse opcionalmente con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Alternativamente, los compuestos activos pueden formularse en una crema con una base de crema
30 aceite en agua. Si desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30% de p/p

de un alcohol polihídrico, por ejemplo, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo grupos tal como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencializa la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potencializadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

10 Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa puede opcional y simplemente comprender un emulsificador (de otra forma conocido como un emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsificador con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. De preferencia, un emulsificador hidrofílico se incluye junto con un emulsificador lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Juntos, el emulsificador o emulsificadores con o sin el estabilizador o estabilizadores hacen la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el
15 aceite y/o la grasa hacen la llamada base de ungüento emulsificante la cual forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión apropiados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio. La elección de aceites o grasas apropiados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites probablemente usados en las
25 formulaciones de emulsión farmacéuticas puede ser muy baja. De este modo, la crema de preferencia debe ser un producto no

117

grasoso, que no manche y lavable con la consistencia apropiada para evitar fugas de los tubos u otros contenedores. Los ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono- o diinsaturados tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo y éster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilexilo o ésteres de cadena lineal o ramificada conocidos como Cronadol CAP pueden usarse, siendo los tres ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o combinación dependiendo de las propiedades requeridas.

Alternativamente, lípidos de alto punto de fusión tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales pueden usarse.

Las formulaciones apropiadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base apropiada que comprende, por ejemplo, mantequilla de cocoa o un salicilato.

Las formulaciones apropiadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aspersión que contienen además del compuesto activo portadores apropiados como se conocen en la técnica.

Las formulaciones apropiadas para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, incluyendo cutánea, subcutánea, intramamaria, intravenosa e intradérmica), incluyen soluciones de inyección isotónicas acuosas y no acuosas, libres de pirógenos, estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, preservadores, estabilizadores bacterioestáticos y solutos que vuelven isotónica la formulación con la sangre con la sangre del recipiente pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que

pueden incluir agentes de suspensión y agentes de espesamiento, y liposomas u otros sistemas microparticulares que se diseñan para dirigir el compuesto a los componentes de la sangre de uno o más órganos. Ejemplos de vehículos isotónicos apropiados para su uso en tales formulaciones incluyen Inyección de Cloruro de Sódico, Solución de Ringer, o Inyección de Lactato de Ringer. Típicamente, la concentración del compuesto activo en la solución es desde aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo desde aproximadamente 10 µg/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados de dosis única o dosis múltiple, por ejemplo, ampollitas y viales, y pueden almacenarse en un padecimiento de congelar-secar (licfilizado) que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente previo a su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y tabletas. Las formulaciones pueden estar en la forma de liposomas u otros sistemas microparticulares que se diseñan para dirigir el compuesto activo a los componentes de la sangre de uno o más órganos.

Dosificación

Se apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos activos, y composiciones que comprenden los compuestos activos, pueden variar de paciente a paciente. Determinar la dosificación óptima generalmente involucrará el balance del nivel de beneficio terapéutico contra cualquier riesgo o efectos colaterales nocivos de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto particular, la ruta de

administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, y la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica previa del paciente. La cantidad del compuesto y ruta de administración en última instancia estarán a criterio del médico, aunque generalmente la dosificación será para alcanzar concentraciones locales en el sitio de acción los cuales alcanzan el efecto deseado sin causar daño sustancial o efectos colaterales nocivos.

La administración in vivo puede efectuarse en una dosis, continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) durante todo el curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificación más efectivos de la administración son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula que se está tratando y el sujeto que se está tratando. Administraciones sencillas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel y patrón de dosis seleccionado por el médico tratante.

En general, una dosis apropiada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 μg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. En donde el compuesto activo es una sal, un éster, por ejemplo, fármaco, o similar, la cantidad administrada se calcula con base en el compuesto progenitor y así el peso real a usar se incrementa proporcionalmente.

EJEMPLOS

Los siguientes son ejemplos que se proporcionan solamente para ilustrar la presente invención y se pretenden para limitar el alcance de la invención, como se describe en la presente.

Acrónimos

Por conveniencia, muchas porciones químicas se representan usando abreviaturas bien conocidas, incluyendo pero no limitadas a, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), iso-propilo (iPr), n-butilo (nBu), ter-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoilo (Bz), y acetilo (Ac).

Por conveniencia, muchos compuestos químicos se representan usando abreviaturas bien conocidas, incluyendo pero no limitadas a, metanol (MeOH), etanol (EtOH), iso-propanol (i-PrOH), metiletilcetona (MEK), éter o dietiléter (Et₂O), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Métodos Experimentales Generales

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo utilizando capas reforzadas de vidrio Merck Kieselgel 60 F₂₅₄. Las placas se visualizaron por el uso de una lámpara UV (254 nm). Se empleó gel de sílice (tamaños de partícula 40-63µ suministrados por E.M.Merck para cromatografía instantánea. El espectro ¹H NMR se registró a 300 MHz en un instrumento Bruker CPX-300. Los cambios químicos se referenciaron a tetrametilsilano.

Purificación e identificación de muestras de biblioteca

Las muestras se purificaron en unidades Gilson LC. fase Móvil A - TFA 0.1% acuoso, fase Móvil B - Acetonitrilo, tasa de Flujo 6 ml/min., Gradiente - comenzando típicamente a 90% A/10% B durante un minuto, enjuague a 97% B después de 1.5 minutos, manteniendo ahí por 2 minutos, regresando entonces a los padecimientos iniciales. Columna: columna Jones Chromatography Genesis 4µ C18, 10mm x 250 mm. Adquisición de pico con base en la detección UV a 254 nm.

Los espectros de masa se registraron en un instrumento Finnegan LCQ en modo de ion positivo. Fase móvil A - ácido fórmico acuoso 0.1%, fase Móvil B - Acetonitrilo, tasa de Flujo 2 ml/min., Gradiente - iniciando a 95% A/5% B durante un minuto, enjuague a 99% B después de 5 minutos, manteniendo ahí durante 3 minutos, regresando entonces a los padecimientos iniciales. Columna: columna Phenomenex 5µ Luna C18, 4.6 mm x 50 mm. Detección UV a 254 nm, barrido de detección PD de 210 a 600 nm.

Espectros de Masa de otros Compuestos

Los espectros de masa de compuestos de intermediarios que no pertenecen a la biblioteca se registraron en un instrumento Micromass ZQ (cuadrípolo sencillo, operando en modo de ionización por electroaspersión), usando una bomba Waters 600 HPLC y 2700 Autosampler.

Fase móvil A - ácido fórmico 0.1% en agua, fase Móvil B - ácido fórmico 0.1% en acetonitrilo, tasa de Flujo 2.0 ml/min., Gradiente: 5%B a 95%B durante 3 minutos, manteniendo ahí durante 3 minutos. Columna: Varía, pero siempre C18 50 mm x 4.6 mm (Currently Genesis 4µ, Jones

Chromatography). Detección FPA: Waters 996, intervalo de barrido 210-400 nm.

Síntesis de intermediarios clave

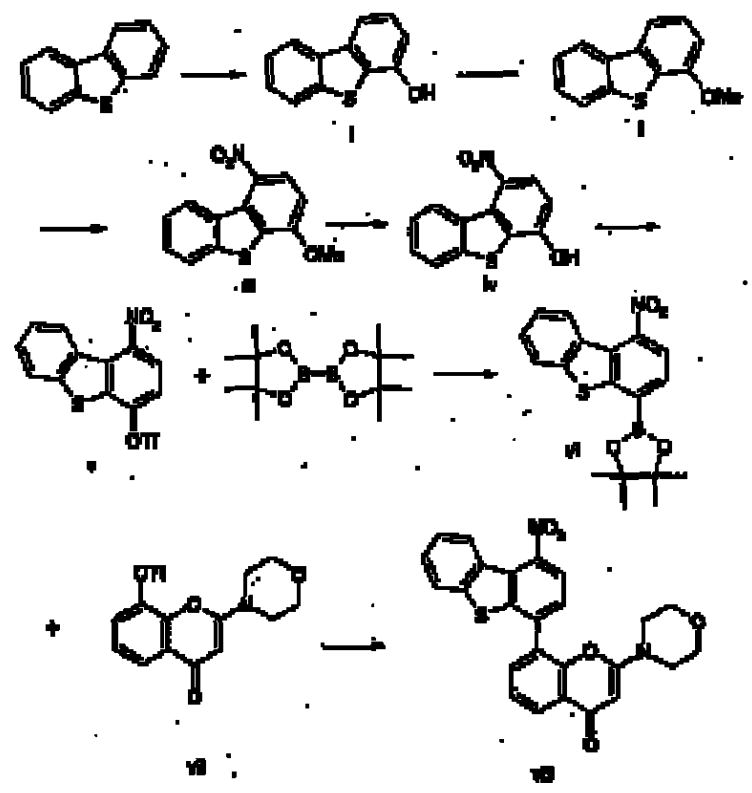
5 (a) Morfolin-4-il-8-(1'-nitrodibenzotiofen-4'-il)cromo-4-ona (viii)

10

15

20

25



Dibenzotiofen-4-ol (I)

A una solución fría (-78°C) de dibenzotiofen (20.8 g, 113 mmol) en THF anhidro (400 ml) se agregó litio de ter-butilo (1.7 M en pentano; 100 ml, 170 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó así durante 16 horas. La mezcla

entonces se enfrió a 0°C y se agregó bromuro de etilmagnesio (1M en THF; 170 ml, 170 mmol) a la mezcla de reacción ámbar en una corriente lenta mediante una cánula. La reacción se dejó otra vez a temperatura ambiente, en donde se agitó así durante 5 30 minutos. Un condensador de reflujo se unió al vaso de reacción antes de burbujear oxígeno a través de la solución durante 40 minutos. La mezcla entonces se agitó durante 1 hora adicional antes de verter cuidadosamente hielo molido y acidificar a pH 3 con HCl concentrado. La mezcla entonces de 10 extrajo usando acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos se trataron entonces con solución de hidróxido de sodio 3M hasta alcanzar un pH de 10. La capa acuosa básica se separó, se acidificó a pH 3 con HCl 2M el cual causó que se precipitara un sólido oleoso. Éste se disolvió en dietiléter 15 (150 ml), se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró in vacuo y entonces se recristalizó de etanol:agua (1:1) (250 ml) para dar un sólido de color amarillo claro que corresponde al compuesto del título (21.6g, 95%) y no requirió purificación adicional. m/z (LC-MS, ESI), RT=5.64 min, (M+H)=201.1

20

4-Metoxi-dibenzotiofeno (ii)

A una solución de dibenzotiofen-4-ol (i) (14.2 g, 71.0 mmol) en acetona (500 ml) se agregó carbonato de potasio en polvo (14.72 g, 106.5 mmol) y yoduro de metilo (4.43 ml, 71 25 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó así durante 16 horas. La mezcla entonces se enfrió y se filtró a través de una almohadilla Celice™. El filtrado resultante se concentró in vacuo para dar un residuo oleoso que se diluyó en diclorometano (100 ml) y se lavó con NaOH 1M y solución salina saturada. La 30 capa orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se concentró in vacuo para dar un sólido de color amarillo claro que

124

corresponde al compuesto del título y se usó sin alguna purificación adicional. (15.2 g, 100%) m/z (LC-MS, ESI), RT=4.22 min, (M+H)=215.1

5 4-Metoxi-1-nitro-dibenzotiofeno (iii)

4-Metoxi-dibenzotiofeno (ii) (4.3 g, 20.0 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (60 ml) y a esta solución se agregó ácido nítrico humeante (3.37 ml) a manera de goteo asegurando que la temperatura de la mezcla no se elevara por
10 arriba de 25°C. La suspensión amarilla se agitó durante 45 minutos adicionales antes de verterse cuidadosamente en agua (250 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido Amarillo se eliminó por filtración y se lavó completamente con cantidades copiosas de agua y hexanos. El residuo obtenido así se secó
15 entonces en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo el cual se usó sin alguna purificación adicional. (5.19 g, 97 %) m/z (LC-MS, ESI), RT=4.15 min, (M+H)=260.1

1-Nitro-dibenzotiofen-4-ol (iv)

20 Clorhidrato de piridina sólido (1 kg, 8.7 mmol) se agregó a 4-metoxi-1-nitro-dibenzotiofeno (iii) (35.44 g, 187 mmol) y la reacción se mezcló bien antes de calentarse a 165°C con agitación continua. La mezcla se mantuvo así durante 8 horas, se enfrió, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo en
25 diclorometano (3 x 200 ml). Una solución de hidróxido de sodio 3M se agregó al extracto orgánico hasta que precipitó un sólido oscuro de la solución. El filtrado se eliminó y el licor se acidificó a pH1 usando HCl concentrado. El sólido Amarillo brillante resultante que se formó en la acidificación se
30 eliminó entonces por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título adecuadamente puro para usarse

128
125

sin alguna purificación adicional. (35.44 g, 77%) m/z (LC-MS, ESI), RT=3.69 min, (M+H)=246.2, (M-H)=244.1

1-nitro-dibenzotiofen-4-iléster del ácido trifluoro-
5 metanesulfónico (v)

A una suspensión fría (-5°C) suspensión de 1-nitro-dibenzotiofen-4-cl (iv) (5.37g, 22.0 mmol) en diclorometano (75 ml) se agregó trietilamina (9.20 ml, 66.00 mmol) la cual provocó que la suspensión se solubilizara completamente. A esta
10 mezcla se agregó entonces anhídrido trifluorometansulfónico (5.85 ml, 33.00 mmol) a manera de goteo por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y entonces se vertió en hielo molido. El hielo se dejó fundir y la mezcla se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas
15 orgánicas combinadas se secaron entonces (MgSO₄), se filtraron y concentraron in vacuo para dar un aceite ámbar ligero que se eluyó a través de una almohadilla de sílice (CH₂Cl₂ limpio) para dar el compuesto del título en una forma adecuadamente pura para usarse sin alguna purificación adicional. (8.30 g, 99%)
20 m/z (LC-MS, ESI), RT=4.40 min, no ionizó.

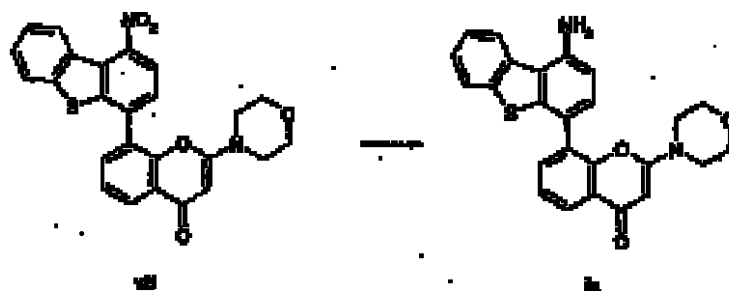
Morfolin-4-il-8-(1'-nitrodibenzotiofen-4'-il)cromen-4-ona
(viii)

Un matraz limpio y seco se cargó con 1-nitro-dibenzotiofen-4-iléster del ácido trifluoro-metansulfónico (v)
25 (250 mg, 0.66 mmol), bis(pinacolato)diboro (165 mg, 0.73 mmol), acetato de potasio (390 mg, 3.98 mmol), PdCl₂(dppf) (27 mg, 0.033 mmol), y dppf (19 mg, 0.033 mmol) bajo argón. El matraz se desalojó bajo vacío y se enjuagó con argón tres veces. Se agregó dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C
30 durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x

30 ml), solución salina (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó in vacuo para proporcionar el éster de nitroboronato (vi) el cual se utilizó sin purificación adicional. Una mezcla de vi (280 mg, 0.79 mmol), cromona-8-
 5 trifato (vii) (298 mg, 0.79 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (19.3 mg, 0.024 mmol), y Cs_2CO_3 (770 mg, 2.36 mmol) se enjuagó tres veces con argón, y se agregó y THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 12 horas. Los solventes se eliminaron in vacuo y el residuo se disolvió en DCM (100 ml),
 10 se lavó con agua (2x30 ml), solución salina (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó in vacuo para proporcionar el compuesto del título (viii). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna usando metano al 2-5% en DCM.

m.p = 175 °C; R_f = 0.28 (DCM/MeOH 95/5); LC-MS ES⁺ 460. IR (película): 1681, 1619, 1559, 1404 cm^{-1} ; UV: λ_{max} = 240 nm. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (dd, J = 7.8; 1.6 Hz, 1H); 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 7.5; 1.6 Hz, 1H); 7.42-7.52 (m, 4H); 5.45 (s, 1H); 3.40-3.47 (m, 4H); 3.00-3.03 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 176.9; 162.5; 150.8; 151.7; 143.4; 140.5; 135.9; 133.5; 131.6; 129.0; 127.5; 127.4; 127.0; 125.8; 125.6; 125.4; 124.1; 123.1; 120.8; 87.6; 66.0; 44.9.

(b) 8-(1'-Aminodibenzotiofen-4'-il)-2-morfolin-4-il-cromo-4-
 25 ona (ix)



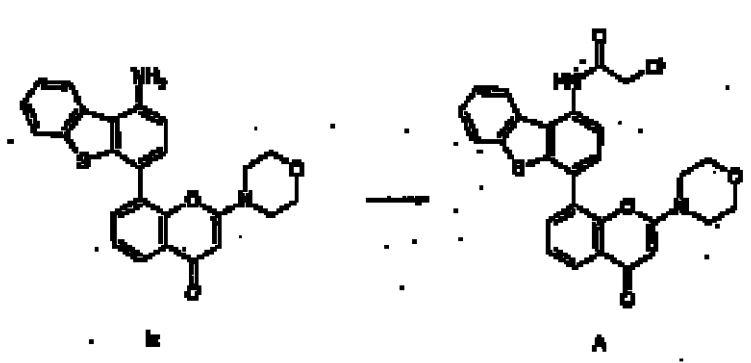
30

A una solución del derivado de nitrodibenzotiofeno

(viii) (810 mg, 1.77 mmol) en ácido acético (30 ml) se agregó polvo de zinc (1.16 g, 17.70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó sucesivamente con metanol (4 x 50 ml) y DCM (2 x 50 ml) y los filtrados combinados se evaporaron bajo presión reducida. El sólido residual se agitó con agua (100 ml) y se agregó amonio acuosac (25 ml). El sólido precipitado resultante se colectó por filtración, y se purificó por cromatografía en sílice empleando metanol al 2-5% en DCM como eluyente.

R_f = 0.28 (DCM/MeOH 95/5); IR (película): 3326, 3211, 2962, 2902, 2851, 1729, 1615, 1555. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.20 (m, 2H); 7.74 (dd, J = 7.7 1.1 Hz, 1H); 7.67 (dd, J = 7.4; 1.7 Hz, 1H); 7.34-7.49 (m, 4H); 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 5.48 (s, 1H, =CH); 4.55 (br, -NH, 2H); 3.42-3.46 (m, 4H); 3.03-3.06 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.6; 162.5; 151.7; 144.2; 141.6; 138.9; 135.8; 134.1; 132.8; 129.1; 128.9; 126.0; 125.7; 125.3; 125.1; 125.0; 123.8; 123.7; 123.1; 123.0; 122.0; 113.1; 87.18; 66.4; 45.0.

(c) 2-Cloro-N-[4-(2-morfolin-4il-4-oxo-4H-cromo-8-ilo)-dibenzotiofen-1-il]-acetamida (A)

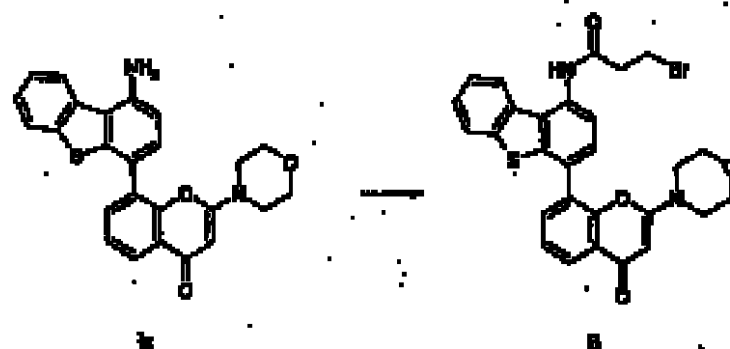


A una solución del derivado de aminodibenzotiofeno (ix, 1 mol. equiv.) en DMA seco (12 ml) se agregó trietilamina (2.2 mol. equiv.) y cloruro de cloroacetilo (1.1 mol. equiv.) y

128

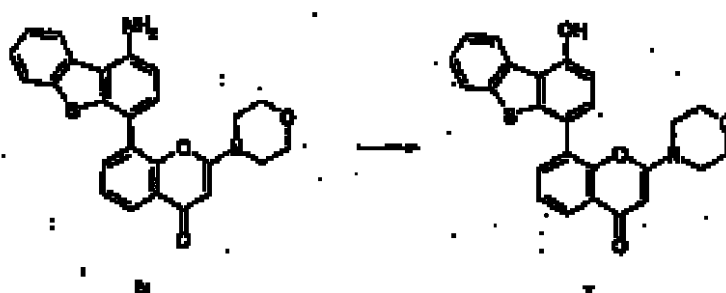
la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

(d) 3-Bromo-N-[4-(2-norfolin-4-il-4-oxo-4H-cromo-8-ilo)-
5 dibenzotiofen-1-ilo]-propionamida (B)



A una solución del derivado de aminodibenzotiofeno (ix; 1 mol. equiv.) en DMA seco, se agregó trietilamina (2.2 mol. equiv.) y cloruro de 3-bromopropionilo (1.1 mol. equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

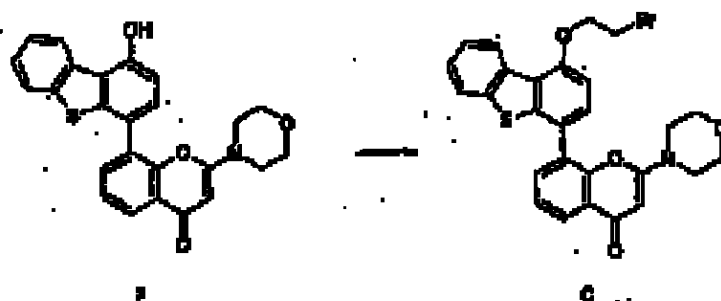
(e) 8-(1-Hidroxi-dibenzotiofen-4-ilo)-2-norfolin-4-il-oxo-4-ona) (x)



El derivado de aminodibenzotiofeno (ix) (1 mmol) se suspendió en etanol (40ml) y se agregó HBF_4 (15 mmol) por gotas a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos la mezcla de reacción se volvió una solución clara, la cual se enfrió a 0°C y se agregó *t*-butilnitrito (2 mmol). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con éter (80 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter (2 x 20 ml) y se

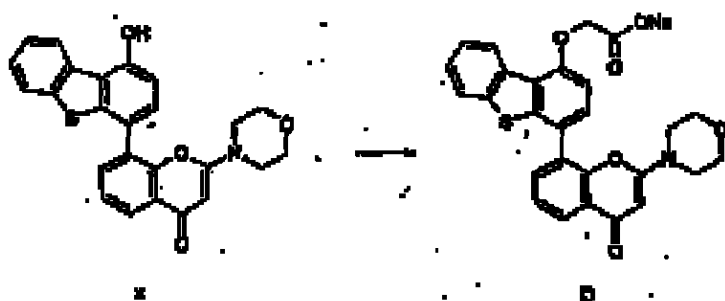
secó. Este sólido se agregó a una solución de nitrato cáprico (300 mmol) en 1 L de agua que contenía óxido cuproso (1 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución acuosa se filtró para ofrecer el producto como un sólido café, el cual se purificó por cromatografía de columna en sílice usando metanol al 2-5% / DCM.

(f) 8-[1-(2-Bromo-etoxi)-dibenzotiofen-4-ilo]-2-morfolin-4-il-cromo-4-ona (C)



A una solución de 1-hidroxidibenzotiofeno (x: 1 mol. equiv.) en DMF seco (20 ml) se agregó carbonato de potasio (1.1 mol. equiv.) y dibromoetano (1.1 mol. equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

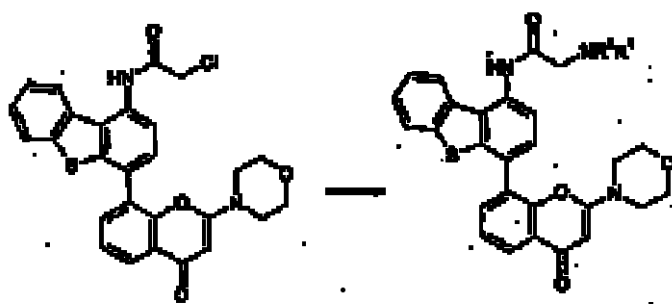
(g) [4-(2-Morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromo-8-ilo)-dibenzotiofen-1-iloxi]-acetato de sodio (D)



El compuesto hidroxilo (x) se suspendió en DMF seco, se agregó carbonato de potasio seguido de bromoacetato de metilo, y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con agua, solución salina, se secó y se concentró para dar el metiléster como un sólido amarillo. El progreso de la reacción se monitoreó por HPLC y LC-MS. El éster se disolvió en metanol y se agregó en NaOH acuoso. La mezcla de reacción se agitó 60°C durante 1 hora, cuando la HPLC y LC-MS mostraron la ausencia del metiléster. La mezcla de reacción se evaporó hasta secar in vacuo para ofrecer la sal de sodio (D).

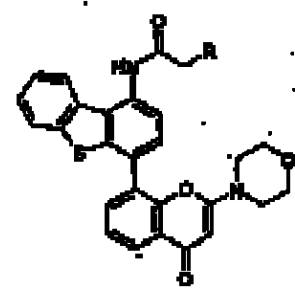
Ejemplo 1



Alícuotas (0.5 ml) de 2-Cloro-N-[4-(2-morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromo-8-ilo)-dibenzotiofen-1-ilo]-acetamida (A) se agregaron a cada uno de los viales que contenían las diversas aminas para la síntesis. Las mezclas de reacción se agitaron en paralelo a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyeron con un volumen mínimo de metanol y los compuestos resultantes entonces se purificaron.

5

10



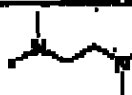
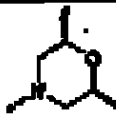
15

20

25

30

Compuesto	R	M/z	T _R (min)	Pureza (%)
1		555.4	3.6	95
2		554.5	3.38	95
3		555.4	3.25	95
4		555.4	3.28	95
5		574.4	3.2	95
6		602.4	3.55	90
7		630.4	3.21	95
8		529.4	2.99	95
9		553.5	3.28	90
10		558.5	3.49	95

11		858.4	3.07	95
12		542.5	3.98	95
13		485.4	3.10	95
14		565.4	3.16	95
15		570.4	3.38	95
16		567.5	3.41	95
17		571.4	3.28	95
18		584.5	3.85	90
19		805.5	3.48	85
20		898.5	3.23	90
21		897.5	3	95
22		844.4	3.32	95
23		897.5	3.39	95

5

10

15

20

25

30

Datos analíticos representativos

Compuesto 1: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (1H, s, -NH), 8.44 (1H, m, Ar), 8.29 (1H, d, $J = 7.65$ Hz, Ar), 8.04 (1H, d, $J = 8.04$ Hz, Ar), 7.86 (2H, m, Ar), 7.55 (4H, m, Ar),
5 6.59 (1H, s, =CH-), 4.01 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.82 (2H, s, $-\text{NCH}_2$), 3.53 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.26 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.18 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$). P.f.: 165°C.

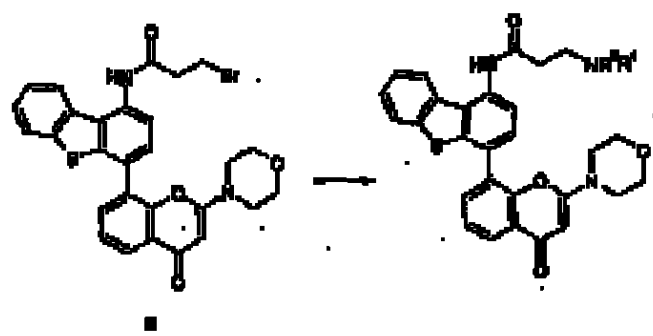
Compuesto 2: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.80 (1H, s, -NH), 8.26 (1H, m, Ar), 8.19 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, Ar), 7.70 (2H, m, Ar), 7.46 (2H, m, Ar), 7.38 (3H, m, Ar), 6.15 (1H, s, =CH-),
10 4.18 (2H, s, $-\text{NCH}_2$), 3.42 (6H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.09 (7H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 1.95 (5H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). P.f: 188°C.

Compuesto 17 (aceite): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.15 (1H, s, -NH), 8.22 (2H, t, $J = 7.93$ Hz, Ar), 7.74 (2H, t, $J = 7.64$ Hz, Ar), 7.56 (1H, d, $J = 7.95$ Hz, Ar), 7.50 (1H, d, $J = 7.67$ Hz, Ar), 7.36 (3H, m, Ar), 6.58 (1H, s, =CH-), 3.53 (2H, s, $-\text{NCH}_2$), 3.45 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.20 (6H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.03 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 2.91 (6H, s, $-\text{NCH}_2$), 2.56 (3H, s, $-\text{NCH}_2$).

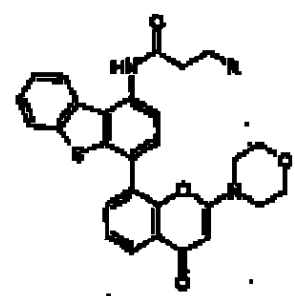
Compuesto 18: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.26 (1H, s, -NH), 8.32 (1H, d, $J = 6.42$ Hz, Ar), 8.20, (1H, d, $J = 6.36$ Hz, Ar), 7.90 (1H, m, Ar), 7.74 (2H, m, Ar), 7.47 (4H, m, Ar), 6.40 (1H, s, =CH-), 3.96 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.77 (2H, s, $-\text{OCH}_2$), 3.44 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.27 (2H, d, $J = 11.57$ Hz, $-\text{NCH}_2$), 3.15 (4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 2.50 (2H, m, $-\text{NCH}_2$). P.f: 152°C.

Compuesto 27: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.50 (1H, s, -NH), 8.36 (1H, m, Ar), 8.22 (3H, m, Ar), 7.77 (3H, m, Ar), 7.45 (4H, m, Ar), 6.89 (2H, m, Ar), 6.32 (1H, s, =CH-), 3.99 (2H, bs, $-\text{NCH}_2$), 3.51 (4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.46 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.17 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.03 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$).
25 P.f: 171 °C.

Ejemplo 2



Alícuotas (0.5 ml) de 3-Bromo-N-[4-(2-morfolin-4-il-1-oxo-4H-cromo-8-ilo)-dibenzotiofen-1-ilo]-propionamida (B) se agregaron a cada uno de los viales que contenían las aminas
varias la síntesis. Las mezclas de reacción se agitaron en paralelo a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluyeron con un volumen mínimo de metanol, y los compuestos resultantes se purificaron entonces.



Compuesto	R	Mz	Ta (min)	Pureza (%)
40		570.5	3.29	85
41		568.4	3.39	95
42		585.4	3.18	90

V3b

5

10

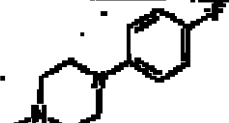
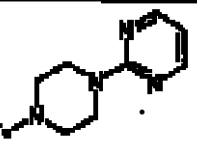
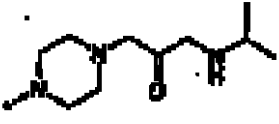
15

20

25

30

43		853.4	3.22	95
44		588.4	3.23	95
45		544.4	3.25	95
46		543.4	2.96	95
47		887.4	3.03	95
48		582.5	3.44	95
49		820.5	3.50	95
50		658.5	3.36	95
51		500.3	3.29	95
52		813.6	3.13	95
53		584.4	3.43	95
54		811.5	3.03	95
55		585.4	3.08	95
56		588.4	3.36	95

57		618.4	3.33	96
58		612.4	3.25	95
59		611.4	3.01	95
60		558.3	3.35	90
61		511.4	3.25	90
62		627.4	3.24	88
63		687.4	3.2	86
64		697.4	3.23	95
65		648.4	3.33	88
66		683.4	3.73	95
67		647.5	3.45	85
68		668.5	3.37	85

5

10

15

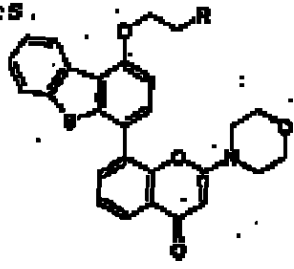
20

25

30

varias para la síntesis. Las mezclas de reacción se agitaron en paralelo a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluyeron con un volumen mínimo de metanol, y los compuestos resultantes se purificaron entonces.

5



10

15

20

25

30

Compuesto	R	MPt	Ta (min)	Pureza (%)
77		543.6	3.66	90
78		571.4	3.72	95
79		541.4	3.87	95
80		555.4	3.85	95
81		555.4	3.32	90
82		575.4	3.52	95
83		554.3	3.63	95
84		554.3	3.48	95
85		554.4	3.35	95
86		550.4	3.35	95
87		529.4	3.65	95
88		501.4	3.5	95
89		555.3	3.39	95
90		576.4	3.20	95
91		550.4	3.38	90

Datos analíticos representativos

Compuesto 78: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (1H, m, ArO), 8.28 (1H, d, $J = 7.85$ Hz, Ar), 7.76 (2H, m, Ar), 7.50 (3H, m, Ar), 7.35 (1H, d, $J = 8.22$ Hz, Ar), 7.11 (1H, d, $J = 6.45$ Hz, Ar), 5.95 (1H, s, =CH), 5.07 (2H, d, $J = 9.50$ Hz, $-\text{OCH}_2$), 4.47 (1H, d, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 3.96 (1H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3.51 (8H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.16 (4H, m, $-\text{NCH}_2$), 1.22 (3H, d, $J = 6.20$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.12 (3H, d, $J = 6.24$ Hz, $-\text{CH}_3$). P.f: 240°C .

Compuesto 80: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (1H, dd, $J = 5.12$ Hz, Ar), 8.01 (1H, dd, $J = 7.85$ Hz, Ar), 7.81 (1H, dd, $J = 7.54$ Hz, Ar), 7.73 (1H, dd, $J = 7.42$ Hz, Ar), 7.51 (1H, d, $J = 8.23$ Hz, Ar), 7.42 (3H, m, Ar), 7.19 (1H, d, $J = 8.35$ Hz, Ar), 4.54 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 2.39 (8H, t, $J = 4.64$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2$), 3.34 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.10 (8H, t, $J = 4.81$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2$), 2.81 (3H, s, $-\text{N}-\text{CH}_3$). P.f: 100°C .

Compuesto 81: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (1H, dd, $J = 9.39$ Hz, Ar), 7.99 (1H, dd, $J = 6.19$ Hz, Ar), 7.79 (1H, dd, $J = 5.97$ Hz, Ar), 7.72 (1H, dd, $J = 7.44$ Hz, Ar), 7.51 (1H, d, $J = 7.46$ Hz, Ar), 7.38 (3H, m, Ar), 7.22 (1H, d, $J = 6.31$ Hz, Ar), 4.76 (2H, t, $J = 5.58$ Hz, $-\text{OCH}_2$), 3.79 (10H, m, $-\text{NCH}_2$ & $-\text{OCH}_2$), 3.58 (2H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.36 (8H, t, $J = 5.06$ Hz, $-\text{NCH}_2$), 3.20 (1H, s, $-\text{NH}$), 3.09 (2H, t, $J = 4.89$ Hz, $-\text{NCH}_2$). P.f: 70°C .

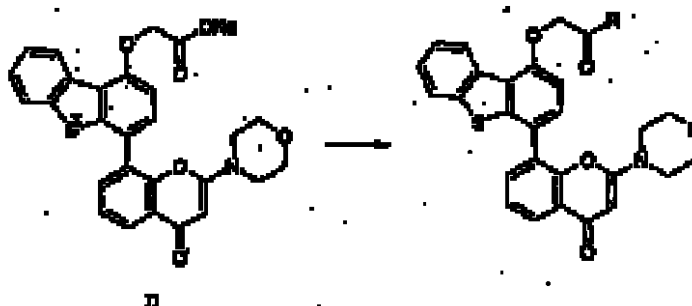
Compuesto 83: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (1H, d, $J = 6.67$ Hz, Ar), 7.99 (1H, dd, $J = 6.24$ Hz, Ar), 7.72 (2H, m, Ar), 7.45 (4H, m, Ar), 6.99 (1H, d, $J = 8.27$ Hz, Ar), 6.39 (1H, s, =CH), 4.58 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 3.54 (3H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ & $-\text{NCH}_2$), 3.45 (12H, m, $-\text{NCH}_2$), 3.17 (4H, m, $-\text{NCH}_2$), 1.32 (6H, d, $J = 6.67$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$). P.f: 158°C .

Compuesto 87: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (1H, m, Ar), 8.29 (1H, d, $J = 7.85$ Hz, Ar), 7.82 (2H, m, Ar), 7.51 (4H, m, Ar), 7.12 (1H, d, $J = 8.23$ Hz, Ar), 6.59 (1H, s, =CH), 4.85

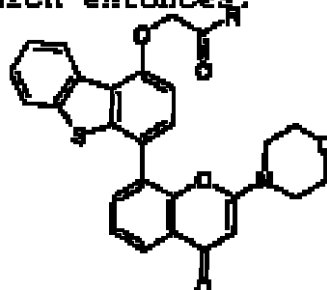
(2H, m, -OCH₂), 3.78 (2H, m, -NCH₂), 3.54 (4H, m, -OCH₂), 3.47 (4H, m, -NCH₂), 3.28 (4H, m, NCH₂), 1.47 (6H, t, J = 7.38 Hz, -CH₃). P.f: 147°C.

Compuesto 88: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (1H, m, Ar), 8.02 (1H, dd, J = 7.83 Hz, Ar), 7.82 (1H, m, Ar), 7.76 (1H, dd, J = 7.34 Hz, Ar), 7.45 (1H, d, J = 7.52 Hz, Ar), 7.40 (2H, m, Ar), 7.25 (1H, d, J = 6.42 Hz, Ar), 4.84 (2H, m, -OCH₂), 3.92 (2H, m, -NCH₂), 3.39 (8H, m, -OCH₂), 3.11 (8H, m, -NCH₂), 3.05 (6H, s, (CH₃)₂N-). P.f: 166°C.

10 Ejemplo 4



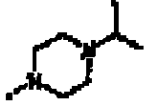
15 (4-(2-Morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromo-8-il)-dibenzotiofau-1-iloxi]-acetato de sodio(D) se disolvió en DMF, y se distribuyó en 15 porciones iguales en tubos de reacción que contenían las aminas apropiadas. Una solución de HBTU y HOBT en DMF se agregó a cada tubo, y las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Los productos resultantes se purificaron entonces.



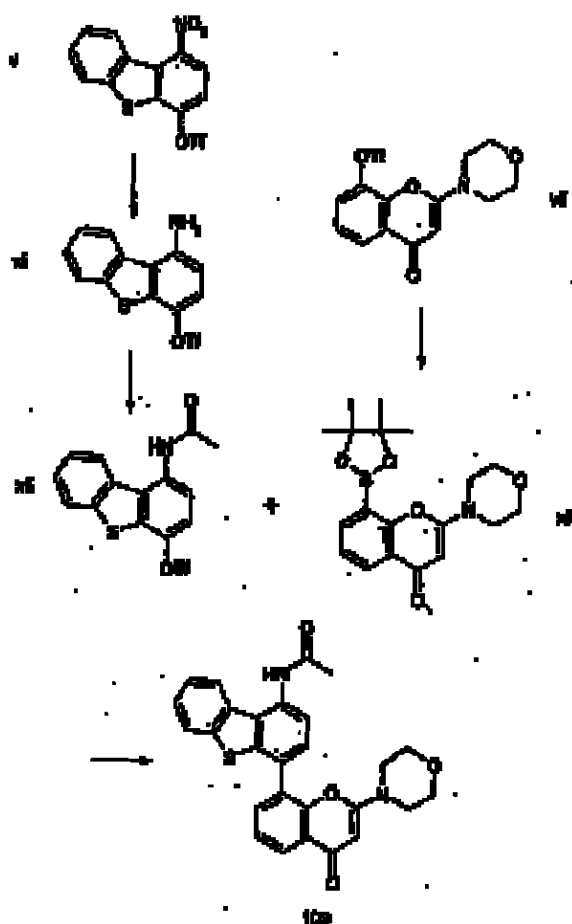
25

Compuesto	R	M/z	T _R (min)	Pureza (%)
82		585.4	4.67	85
83		585.4	4.75	85
84		570.4	3.49	85
85		585.4	4.04	85

30

96		868.3	3.3	95
97		868.3	3.38	95
98		878.3	3.6	95
99		872.4	3.54	95
100		884.5	3.53	95
101		844.4	3.78	95
102		488.4	4.28	95

15 Ejemplo 5 - 8-(1'-Acetilaminodibenzotiofen-4'-il)-2-morfolin-4-il-cromo-4-ona (103)



(a) 4-Trifluorometansulfonil-dibenzotiofen-1-ilamina

(xi)

Una solución de ácido acético glacial (80 mL) que
contenía polvo de Zn (1.7 g, 17.97 mmol) y el compuesto éster
5 de 1-nitro-dibenzotiofen-4-ilo del ácido trifluoro-
metansulfónico (v) (1.13 g, 2.99 mmol, 1 equiv.) se agitó a
temperatura ambiente durante la noche. Al completar la solución
se filtró a través de almohadilla Celite™. La torta de Celite™
se lavó entonces con diclorometano y la fase orgánica se
10 concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por
cromatografía instantánea (SiO₂) (DCM/gasolina 4/6 luego 6/4)
conduciendo al compuesto deseado como un sólido blanco (0.84 g,
rendimiento de 80%).

p.f = 106°C; R_f = 0.34 (DCM/gasolina 6/4); LC-MS m/z
15 348 [M+1]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.09 (m, 1H); 7.77-
7.81 (m, 1H); 7.36-7.44 (m, 2H); 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.63
(d, J = 8.6 Hz, 1H); 3.94 (s, NH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ
143.9; 138.8; 136.9; 135.4; 134.1; 126.6; 125.4; 124.6; 123.6;
20 123.3; 119.7; 119.4 (q, J = 317 Hz, CF₃); 113.0.

(b) triflato de 1-acetilaminodibenzotiofen (xii)

A una solución del triflato de aminodibenzotiofeno
(200 mg, 0.58 mmol) en piridina (4.0 mL), se agregó anhídrido
25 acético (0.29 mL, 2.88 mmol) por goteo. La mezcla de reacción
se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluyó con
agua (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las
capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua
(2x20 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso
30 (1x20 mL) y solución salina (1x20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se
evaporó in vacuo. El sólido residual se trituró con gasolina

para dar el compuesto del título (xii).

LC/MS (en MeOH): Tr = 3.15 min. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.51 (1H, s, NH), 8.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.42 Hz), 7.71-7.53 (4H, m), 2.33 (3H, s, $-\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 139.81, 135.34, 129.05, 126.56, 124.19, 120.00, 24.09.

(c) 2-morfolin-4-il-8-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2°dioxaborolan-4-ilo))-4a,8a-dihidrocromo-4-ona (xiii)

10 Una suspensión de 2-morfolin-4-il-8-trifluorometansulfonil-cromo-4-ona (vii) 1.0 g, 2.637 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.803 g, 3.165 mmol) y acetato de potasio (0.776 g, 7.911 mmol), 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó por burbujes de nitrógeno a través de la solución
15 mientras se sometió a sonicación durante 15 min. La mezcla de reacción se agregó entonces 1,1'-Bis(difenilfosfeno)ferroceno-dicloropaladio(II), (107 mg, 0.132 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfeno)ferroceno (73 mg, 0.132 mmol). La reacción se calentó a 90°C bajo N_2 durante 16 horas. Al completar la
20 solución se diluyó en éter y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido negro (0.80 g, rendimiento de 95%) el cual se utilizó sin purificación. LC-MS m/z 358 $[M+1]$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ
25 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 5.51 (s, 3H); 3.74-3.78 (m, 4H); 2.61-3.64 (m, 4H); 1.19 (s, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.0; 162.0; 158.1; 140.6; 129.6; 124.7; 86.8; 84.3; 83.5; 66.5; 45.1; 25.4; 24.9.

30

(d) 8-(1'-Acetilaminodibenzotiofen-4'-ilo)-2-morfolin-4-il-

cromo-4-ona (103)

Una mezcla de xii (100 mg, 0.26 mmol), xiii (100 mg, 0.26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14.5 mg, 0.013 mmol) y carbonato de potasio (106 mg, 0.768 mmol) se enjuagó con argón tres veces in vacuo, y se agregó dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2x20 ml), solución salina (1x20 ml), se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó in vacuo. El sólido residual se purificó por cromatografía en sílice, empleando metanol al 5% en DMC como eluyente, para ofrecer el compuesto del título (103).
Rt = 3.73 min; m/z = 471.4; pureza = 95%

Ejemplos Biológicos

15 Inhibición de DNA-PK

Con el propósito de comprobar la acción inhibitoria de los compuestos contra la DNA-PK in vitro, el siguiente ensayo se usó para determinar los valores de IC₅₀.

DNA-PK de mamífero (500ng/ml) se aisló de extractos nucleares de células HeLa (Gell, D. y Jackson S.P., Nucleic Acids Res. 27:3494-3502 (1999)) seguido de cromatografía utilizando sefarosa-Q, sefarosa-S y agarosa Heparina. La actividad de DNA-PK (250 ng) se midió a 30°C, en un volumen final de 40 µl, en solución tampón que contenía Hepes 25 mM Hepes, pH7.4, MgCl₂ 12.5 mM, KCl 50 mM, DTT 1 mM, Glicerol al 10%, NP-40 al 0.1% y 1 mg del sustrato GST-p53N66 (el residuo del aminoácido 66 amino terminal del tipo p53 silvestre humano fusionado a glutatión S-transferasa) en placas de polipropileno de 96 pozos. Para la mezcla del ensayo, se agregaron varias concentraciones del inhibidor (en DMSO a una concentración final de 1%). Después de 10 minutos de incubación, se agregó

ATP para dar una concentración final de 50 μ M junto con un oligonucleótido de DNA de doble cadena 30mer (concentración final de 0.5ng/ml) para iniciar la reacción. Después de 1 hora con agitación, se agregó 150 μ l de solución salina tampón de fosfato (PBS) a la reacción y entonces 5 μ l se transfirieron a las placas blancas opacas de 96 pozos que contenían 45 μ l de PBS por pozo donde el sustrato GSTp53N66 se dejó unir a los pozos durante 1 hora. Para detectar el evento de fosforilación en el residuo de serina 15 del p53 desencadenado por la DNA-PK un anticuerpo fosfoserina-15 de p53 (Cell Signaling Technology) se usó en un procedimiento de ELISA básico. Un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado a HRP (Pierce) se empleó en el ELISA antes de agregar el reactivo de quimioluminiscencia (NEN Renaissance) para detectar la señal medida por conteos quimioluminiscentes por medio de un TopCount NXT (Packard).

La actividad enzimática para cada compuesto se calcula entonces usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \cdot \left(\frac{(\text{cpm del problema} - \text{cpm negativo medio}) \times 100}{(\text{cpm positivo medio} - \text{cpm negativo medio})} \right)$$

Los resultados se discuten en lo siguiente como valores de IC_{50} (la concentración en la cual 50% de la actividad enzimática se inhibe). Esto se determina sobre un intervalo de concentraciones diferentes, normalmente de 10 μ M hacia abajo hasta 0.01 μ M. Tales de valores de IC_{50} se usan como valores comparativos para identificar potencias de compuesto incrementadas.

Proporción Potencialización Supervivencia

La Proporción Potencialización Supervivencia (PSR) es una proporción de la potencialización de la muerte celular desencadenada por el inhibidor de DNA-PK después de 2 Grays de

irradiación comparados con las células control no irradiadas. Los inhibidores de DNA-PK se usaron a una concentración fija de 100 nM. La radiación se liberó por una máquina Faxitron 43855D a una tasa de dosis de 1Gy por minuto. La SER en 2 Gray de irradiación se calculó con la fórmula:

$$SER = \frac{\text{Supervivencia celular en presencia del inhibidor de DNA-PK}}{\text{Supervivencia celular de las células control}} \times \frac{\text{Supervivencia celular después de IR}}{\text{Supervivencia celular después de IR en presencia del inhibidor de DNA-PK}}$$

El grado de muerte celular se monitoreó por un ensayo de supervivencia clonogénica estándar. Brevemente, células HeLa se colocaron en placas de 6 pozos de cultivo de tejido tratadas a una concentración apropiada para dar 100-200 colonias por pozo y las placas se regresaron a la incubadora a fin de permitir a las células unirse. Cuatro horas después, el compuesto o el vehículo control se agregó a las células. Las células entonces se incubaron durante 1 hora en presencia del inhibidor previo a la irradiación en 2 Gray usando una máquina de rayos x con cabina Faxitron 43855D. Las células entonces se incubaron durante 16 horas más antes de que el medio se reemplazara con medio fresco en la ausencia del inhibidor de DNA-PK. Después de 8 días, las colonias formadas se fijaron y se tiñeron con Giemsa (Sigma Poole, UK) y se contaron usando un contador de colonias automático (Oxford Optronics Ltd, Oxford, UK). Los datos se calcularon como se describe en lo anterior.

Todos los compuestos mostraron actividad en inhibición de DNA-PK, exhibiendo una IC_{50} de menos de aproximadamente 100 nM.

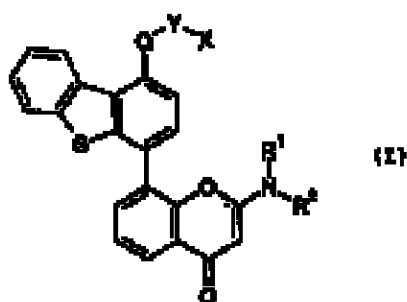
Los compuestos que exhibieron particular eficacia en la inhibición de DNA-PK, que tienen una IC_{50} de menos de aproximadamente 10 nM incluyen 5, 18, 23, 24, 25, 26, 29, 32, 51, 53, 60, 61, 62, 83, 84, 85, 86, 88, 90, 91, 95.

Todos los compuestos mostraron una SER de 1 o más.

Los siguientes compuestos tuvieron una EPR de 2 o más: 1, 4, 13, 24, 26, 32, 34, 38, 40, 41, 48, 53, 56, 80, 82, 84, 88, 89.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I:



5 e isómeros, sales, solvatos, formas químicamente protegidas y profármacos del mismo, donde: R^1 y R^2 se seleccionan
 10 independientemente de hidrógeno un grupo alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, un grupo heterociclo de C_{3-20} o un grupo arilo de C_{3-20} , o pueden formar juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8
 15 átomos en el anillo; Q es $-NH-C(=O)-$ o $-O-$; Y es un grupo alquileno de C_{1-7} opcionalmente sustituido; X se selecciona de SR^3 o NR^4R^5 , donde, R^3 , o R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, arilo de C_{3-20} , o grupos heterocíclicos de C_{3-20} , o R^4
 20 y R^5 pueden juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo; si Q es $-O-$, X se selecciona adicionalmente de $-C(=O)-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-7}
 25 opcionalmente sustituido, arilo de C_{3-20} , o grupos heterocíclicos de C_{3-20} , o R^6 y R^7 pueden formar juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo
 30 además; y si Q es $-NH-C(=O)-$, $-Y-X$ pueden adicionalmente seleccionarse de alquilo de C_{1-7} .

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado porque Q es -NH-C(=O)- o -O-.

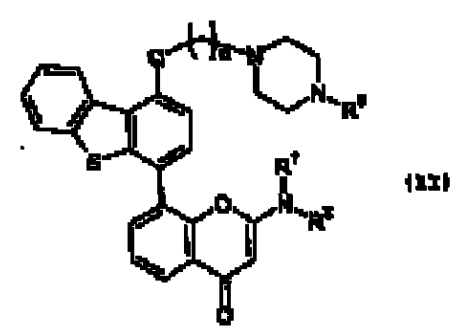
3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque X es NR¹R².

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque Y es un grupo alquileo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque Y es un grupo alquileo de C₁₋₃.

6. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R¹ y R² son ya sea independientemente seleccionados de H y alquilo de C₁₋₇ opcionalmente sustituido o R¹ y R² forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno que tiene de 4 a 8 átomos en el anillos.

7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o fórmula II:



caracterizado porque

R¹, R² y Q son como se define para la fórmula I; n es 1 a 7; y R³ es selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁₋₇ opcionalmente sustituido, arilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, y acilo.

8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R^1 y R^2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos.

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado R^1 y R^2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico que tiene 6 átomos en el anillo.

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R^1 y R^2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, morfolino o tiomorfolino

11. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado para su uso en un método de terapia.

13. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mejorada por la inhibición de DNA-PK.

14. Uso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el medicamento se usa como un adjunto en la terapia de cáncer o para potenciar las células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

15. Uso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el medicamento se usa para el tratamiento de enfermedades mediadas retrovirales.

RESUMEN

Un compuesto de la fórmula I: e isómeros, sales, solvatos, formas químicamente protegidas y profármacos del mismo, en donde: R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, grupo heterociclilo de C_{3-20} o grupo arilo de C_{1-20} , o pueden formar juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo; Q es $-NH-C(=O)-$ o $-O-$; Y es un grupo alquileno de C_{1-5} opcionalmente sustituido; X se selecciona de SR^3 o NR^4R^5 donde R^3 , o R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, arilo de C_{1-20} , o grupos heterociclilo de C_{3-20} o R^4 y R^5 pueden formar juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo; si Q es $-O-$, X se selecciona adicionalmente de $-C(=O)-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, arilo de C_{1-20} o grupos heterociclilo de C_{3-20} o R^6 y R^7 pueden formar juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo; y si Q es $-NH-C(=O)-$, $-Y-X$ puede adicionalmente seleccionarse de alquilo de C_{1-7} .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Applicant's reference No.
/GB2006/003621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D409/04 C07D409/14 A61K31/551 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC), with international classification and IPC		
B. PAGES SEARCHED Machine-readable document (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than claimant documentation to the extent that such documents are included in the pages searched		
Electronic data bases consulted during the international search phase of case base and, where practical, search term(s) used: EPQ-internal, WPI Data, PAJ, HEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Origin of document, with indication, where appropriate, of the subject page(s)	Relevant to claim No.
X	WO 03/024349 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED; GRIFFIN, ROGER, JOHN; GOLDING, BEN) 27 March 2003 (2003-03-27) cited in the application Abstract; page 1, lines 1-2; claims, in particular claims 3, 18-25; page 145, compound 413.	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Part C.		
☒ See patent family member.		
* Significance of categories of cited documents: "A" document relating to the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may form claims on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see Appendix) "O" document relating to an oral disclosure, etc., exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date and later than the priority date claim		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but showing inconsistency the principle of theory underlying the invention "X" document of particular relevance the abstract invention cannot be distinguished novel or distinct as compared to prior art (reference) when the document is taken alone "Y" document of particular relevance the abstract invention cannot be distinguished from the invention when the document is considered with one or more other such documents, such as a reference being obvious to a person skilled in the art "Z" non-patent literature		
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report:
30 January 2006		07/02/2006
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P.O. Box 5010, Strasbourg 2 NL - 6700 HS Tel: +31-70 340-2000, fax: 31 70 340 2000 Fax: +31-70 340-2000		Authorized officer: Weisbrod, T

Form PCT/ISA/210 (published along with PCT/ISA/210)

154

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent application No
/GB2005/003621

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	LEAHY J J J ET AL: "Identification of a highly potent and selective DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) inhibitor (NU7441) by screening of chromene libraries" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 24, 20 December 2004 (2004-12-20), pages 6083-6087, XP004646161 ISSN: 0960-894X The whole document, in particular passages concerning compound 22g.	1-5

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

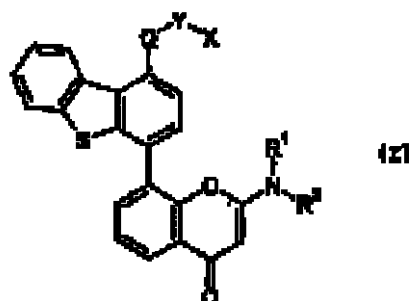
/GB2005/003621

Patent document used in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03024949	A	27-03-2003	BR 0211889 A	21-09-2004
			CA 2454023 A1	27-03-2003
			CN 1543457 A	03-11-2004
			EP 1417196 A1	12-05-2004
			GB 2393653 A	07-04-2004
			HU 0401052 A2	28-09-2004
			JP 2005503414 T	03-02-2005
			MX PAU4000804 A	03-06-2004
			NO 20040636 A	02-04-2004
			NZ 530909 A	28-10-2005
			PL 367081 A1	21-02-2005
			US 2004192687 A1	30-09-2004
			ZA 20040C237 A	18-03-2004

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C07D 408/04
(22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s):	KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED Y CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60611,515	20/04/2004	US
		(72) Inventor(es):	GREAME CAMERON MURRAY SMITH Y OTROS
		(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:	20/04/2007	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		(87) Publicación internacional
	Fecha de presentación de la solicitud:	20/05/2005	Fecha: 30/03/2006
	No. de solicitud PCT/GB2005/003521		N° publicación: WO 2006/032899 A1
(54) Título: INHIBIDORES DE ADN-PK			

REIVINDICACIONES:

1. Compuesto de la fórmula:



e isómeros, sales, ésteres, formas químicamente prolongadas y
 prodrámas del mismo, donde: R^1 y R^2 se seleccionan
 independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-7} ,
 opcionalmente sustituido, un grupo heterociclo de C_{3-20} o un
 grupo anillo de C_{6-20} , o pueden formar juntos, junto con el
 átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico
 opcionalmente sustituido que lleva de 4 a 8 átomos en el
 anillo; Q es $-N(R^3)-C(R^4)=C(R^5)-$ o $-O-$; Y es un grupo alquileno de C_{1-6}
 opcionalmente sustituido; X se selecciona de SR^6 o $N(R^7)R^8$,
 donde, R^3 , o R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de
 hidrógeno, alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, anillo de C_{6-20} ,
 o grupos heterocíclicos de C_{3-20} , o R^6 y R^7 pueden juntos,
 junto con el átomo nitrógeno al cual están unidos, un anillo

heterocíclico opcionalmente sustituido que lleve de 4 a 8 átomos en el anillo; si Q es $-O-$, X se selecciona opcionalmente de $-C(=O)-NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-7} opcionalmente sustituido, anillo de C_{6-8} , o grupos heterocíclicos de C_{3-8} , o R^1 y R^2 pueden formar juntos, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que lleve de 4 a 8 átomos en el anillo; y si Q es $-NH-C(=O)-$, $-Y-X$ pueden seleccionarse de alquilo de C_{1-7} .



Expediente No		07089732	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-093732-00000-0000
Fecha 2007-04-20 17:15:04 Dep. 2000 NUECREACION
Tra 11 PATENTENYI Ene: 378 PASERACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 20,592
FECHA : MAR 12 DE 2007



CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CARLIER ASSEAROS	PROTECCION	BANCO POPULAR	050-00110-4	00381344	12/03/2007	34,554,000.00

CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SULTISTIDE	1 TRAMITES DE SEL. Y PATENTE DE IA	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

CEL: OCHOCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PEROS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICAR A PATENTE No. _____ COLO 15851 841 001 0

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ♦ Descripción de la invención
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas

ZZZZ

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 y 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 se 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 trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 20-06-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

160

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	7 39732
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/003623
	Fecha inicio fase nacional	20/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7327

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 18 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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los 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 ésta fuere 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 prolación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal a), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALEX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 JUN. 2007
adpall



i

