



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 367 141**

51) Int. Cl.:
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **08075839 .4**
96) Fecha de presentación : **18.09.2003**
97) Número de publicación de la solicitud: **2042504**
97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54) Título: **Derivados de azol-pirimidina condensados.**

30) Prioridad: **30.09.2002 EP 02021861**

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.10.2011

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.10.2011

73) Titular/es:
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72) Inventor/es: **Murata, Toshiki;**
Yamauchi, Megumi;
Kikuchi, Tetsuo;
Yoshino, Takashi;
Omori, Naoki;
Miura, Mami;
Tsujishita, Hideki;
Shimazaki, Makoto;
Urbahns, Klaus;
Fuchikami, Kinji;
Matsukawa, Satoko;
Gantner, Florian y
Bacon, Kevin

74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azol-pirimidina condensados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de azolpirimidina condensados, a procedimientos para prepararlos y a preparaciones farmacéuticas que los contienen. Los derivados de azolpirimidina condensados de la presente invención presentan una potencia aumentada para la inhibición de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), especialmente para la inhibición de PI3K- γ y se pueden usar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con PI3K y, particularmente, con la actividad de PI3K- γ .
- 10 Más específicamente, los derivados de azolpirimidina condensados de la presente invención son útiles para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades como las siguientes: trastornos inflamatorios e inmunorreguladores, tales como asma, dermatitis atópica, rinitis, enfermedades alérgicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), choque séptico, enfermedades articulares, patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y la enfermedad de Graves, cáncer, trastornos de la contractilidad miocárdica, insuficiencia cardiaca, tromboembolia, isquemia y
- 15 aterosclerosis.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal, la hipertrofia cardiaca, así como trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, diabetes e isquemia focal, ya que las enfermedades también se relacionan con la actividad de PI3K en un sujeto humano o animal.

20 TÉCNICA DE ANTECEDENTES

- Las rutas de transducción de señales que se originan a partir de receptores quimioatrayentes se consideran dianas importantes en el control de la motilidad de leucocitos en enfermedades inflamatorias. El tráfico de leucocitos se controla mediante factores quimioatrayentes que activan a receptores heterotriméricos acoplados a la proteína G (GPCR) y por tanto provocan una compleja diversidad de acontecimientos intracelulares aguas abajo. La transducción de señales en una de las rutas, que da como resultado la movilización de Ca^{2+} libre intracelular, la reorganización citoesquelética, y el movimiento direccional, depende de segundos mensajeros derivados de lípidos, producidos por actividad de fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) [1, 2].
- 25

- La PI3K fosforila a la posición D3-hidroxilo del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5) P_2) para dar fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PtdIns(3,4,5) P_3). En base a la especificidad para el sustrato y a la estructura de la proteína, la familia PI3K comprende tres clases [4-6]. De particular interés en la migración de leucocitos son las PI3K de clase I, que están todas implicadas en respuestas celulares inflamatorias inducidas por el receptor y que se dividen adicionalmente en las subclases IA (p110 α , β , δ) e IB (p110 γ).
- 30

- Las enzimas de la clase IA (p110 α , β , δ) se asocian con una subunidad adaptadora p85, que contiene dos dominios SH2, para formar un complejo heterodimérico. Este complejo es capaz de reconocer motivos YxxM de fosfotirosina, dando como resultado la asociación con tirosina quinasa de receptores y la activación posterior de la enzima a través de tirosina quinasa de receptores [1, 2]. Se considera que los subtipos de la clase IA están asociados con la proliferación celular y la carcinogénesis. Los subtipos IA se unen al oncogén ras activado, que se encuentra en muchos cánceres, para expresar su actividad enzimática. Se ha descubierto también que tanto la p110 α como la β desempeñan un papel importante en el desarrollo de un cáncer humano [3].
- 35

- 40 Las enzimas de clase IB (p110 γ), cuya expresión está en gran parte confinada a los leucocitos, es activada por el complejo $\beta\gamma$ de la proteína G, y funciona aguas abajo de siete receptores transmembranales quimioatrayentes [7-9]. La proteína adaptadora p101, que no se parece a ninguna otra proteína conocida, es esencial para la sensibilidad (capacidad de respuesta) a la $\beta\gamma$ de la proteína G de la p110 γ (PI3K γ). [10 - 12].

- Estudios recientes en ratones que carecen de PI3K γ funcional (ratones PI3K γ -/-), que eran viables, fértiles y que presentaban una esperanza de vida normal en una instalación convencional de ratones, han revelado que los neutrófilos son incapaces de producir PtdIns(3,4,5) P_3 cuando se estimulan con agonistas de GPCR tales como fMLP, C5a o IL-8. Esto demuestra que la PI3K γ es la única PI3K que se acopla con estos GPCR en estas células [13-16]. Además, la activación dependiente de PtdIns(3,4,5) P_3 de la proteína quinasa B (PKB) también estaba ausente en esos neutrófilos, mientras que la PKB podía activarse todavía por el GM-CSF o por zimósán recubierto con IgG/C3b a través de cualquiera de las p110 α , β o δ . Al mismo tiempo, las respuestas mediadas por la proteína G, tales como la activación de PLC β , estaban intactas. Los ratones PI3K γ -/- mostraron un desarrollo alterado de timocitos y aumentos en las poblaciones de neutrófilos, monocitos y eosinófilos [14]. Además, los neutrófilos y macrófagos aislados de ratones PI3K γ -/- presentaban graves deficiencias en la migración y el estallido respiratorio en respuesta a agonistas de GPCR y agentes quimiotácticos [14,16]. También se examinó la expresión de PI3K γ en ratones transgénicos que expresaban la proteína verde fluorescente (GFP) bajo el control del promotor endógeno de PI3K γ . Se detectó la GFP en el bazo y las células de médula ósea, y neutrófilos, sugiriendo que la expresión de PI3K γ está restringida a células hematopoyéticas [15]. En conjunto, la fosfoinosítido 3-quinasa de la clase IB PI3K γ parece ser crucial en el control del tráfico de leucocitos y, por consiguiente, el desarrollo de inhibidores de PI3K γ selectivos para un isotipo debería ser una estrategia antiinflamatoria atractiva.
- 45
- 50
- 55

Pueden iniciarse respuestas hipertróficas por rutas de señalización de PI3K. Actualmente se ha publicado una nueva investigación que identifica una función para la ruta de PI3K γ PTEN- en la modulación de la contractilidad del músculo cardíaco. Mientras que la PI3K α media en la alteración en el tamaño celular que se observa durante la hipertrofia cardíaca hasta la insuficiencia cardíaca, la PI3K γ actúa como reguladora negativa de la contractilidad cardíaca.

- 5 La PTEN es una proteína fosfatasa de doble especificidad, que recientemente se ha implicado como una fosfoinosítido fosfatasa en la señalización del crecimiento celular. Se demuestra que la supresora de tumores PTEN desfosforila al fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), que es un segundo mensajero importante, generado específicamente por las acciones de la PI3K. La PTEN reduce los niveles de PIP3 dentro de las células y antagoniza la señalización celular mediada por PI3K. También se informa que la expresión de PTEN dominante negativa en cardiomiocitos de rata en cultivos de tejido da como resultado una hipertrofia.

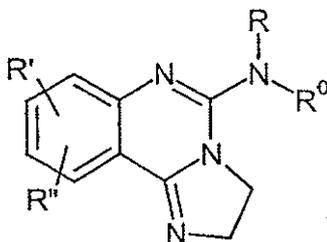
La PI3K γ modula los niveles basales de AMPc y controla la contractilidad de las células. Este estudio también indica que las alteraciones en el nivel basal de AMPc contribuyen a la contractilidad aumentada en ratones mutantes [17].

- 15 Por tanto, este resultado de las investigaciones demuestra que la PI3K γ está implicada en la contractilidad miocárdica y, por tanto, los inhibidores serían tratamientos potenciales de insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis, tromboembolia y diabetes.

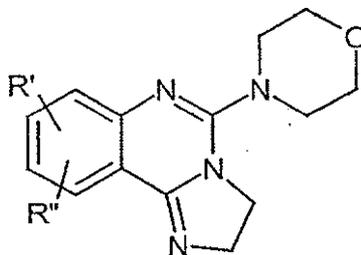
- 20 Un inhibidor de PI3K, que se espera que bloquee la transducción de señales procedentes de GPCR y la activación de diversas células inmunes, debería tener un amplio perfil antiinflamatorio con potencial para el tratamiento de trastornos inflamatorios o inmunorreguladores [2] incluyendo asma, dermatitis atópica, rinitis, enfermedades alérgicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), choque séptico, enfermedades articulares, patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y la enfermedad de Graves, diabetes, cáncer, trastornos de la contractilidad miocárdica, tromboembolia [18] y aterosclerosis.

Se han identificado algunos inhibidores de la PI3-quinasa: la wortmanina, originalmente aislada como una toxina fúngica procedente de *Penicillium wortmannii* [19], la desmetoxiviridina estrechamente relacionada pero peor caracterizada, y el LY294002, un derivado de morfolina inhibidor de quinazinas de amplio espectro quercetina [20].

- 25 El documento US 3644354 describe 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolinas sustituidas en posición 5 representadas por la fórmula general:



donde R y R⁰ son, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior; R' y R'' son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o



- 30 como agentes hipotensivos y dilatadores coronarios.

- 35 Sin embargo, ninguna de las referencias describe azolpirimidinas condensadas tales como, pero sin limitación, azol-quinazolina, azol-piridopirimidina, azol-pirimidopirimidina, azol-pirimidopiridazina, azol-pirimidotriazina, azol-pteridina, azol-pirimidotetrazina y otros derivados que tienen una amina acilada o un enlazador -CR⁵R⁶-C(O)-(R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₆) en la posición 5 ó 6 de la azolpirimidina condensada, que también tiene una actividad inhibidora de PI3K.

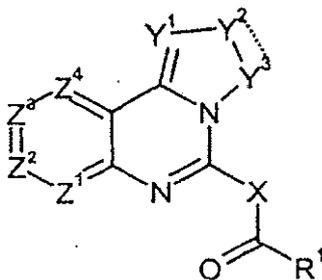
También se ha deseado aún el desarrollo de un compuesto que sea útil para el tratamiento y la profilaxis de trastornos

inflamatorios, cáncer y/o contractilidad miocárdica asociada con la actividad de PI3K.

Sumario de la invención

5 Como resultado de amplios estudios sobre la modificación química de los derivados de azolpirimidina condensados, los autores de la presente invención han descubierto que los compuestos de nueva estructura química, relacionados con la presente invención, tienen una actividad inhibidora de PI3K y particularmente tienen una actividad inhibidora de PI3K- γ . La presente invención se ha realizado basándose en estos descubrimientos.

Esta invención consiste en proporcionar nuevos derivados de azolpirimidina condensados de la fórmula (I), sus formas tautoméricas y estereoisoméricas, y sales de los mismos.



10 donde

X representa CR^5R^6 o NH;

Y^1 representa CR^3 o N;

el enlace químico entre $Y^2=Y^3$ representa un enlace simple o un enlace doble;

con la condición de que cuando $Y^2=Y^3$ representa un enlace doble,

15 Y^2 e Y^3 representan independientemente CR^4 o N, y que

cuando $Y^2=Y^3$ representa un enlace simple, Y^2 e Y^3 representan independientemente CR^3R^4 o NR^4 ;

Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 representan independientemente CH, CR^2 o N;

20 R^1 representa arilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R^{11} , cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R^{11} ,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, alcoxiarilo C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi o uno o más halógenos,

25 alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxi, arilo, heteroarilo, alcoxiarilo C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi o uno o más halógenos,

o un anillo heterocíclico mono o bi-cíclico de 3 a 15 miembros que está saturado o insaturado, y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S, y que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R^{11}

30 donde

R^{11} representa

halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N-(alcano C_{1-6} -sulfonil)amino, N-(carboxi-alquil C_{1-6})-N-(alquil C_{1-6})amino, N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N-[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metileno]amino, N-[N,N-di(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})metileno]amino, N-[N,N-di(alquil C_{1-6})amino alquenoil $C_{2,6}$]amino, aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, N,N-di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo,

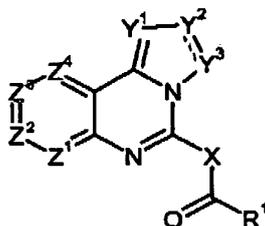
N-aril-amino, donde dicho resto arilo tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R^{101} , N-(aril-alquil C_{1-6})amino donde dicho resto arilo tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R^{101} , aril-alcoxi C_{1-6} -carbonilo donde dicho resto arilo tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R^{101} ,

40 alquil C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, amino, N-(alquil C_{1-6})amino o N,N-di(alquil C_{1-6})amino,

45 alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, N-(alquil C_{1-6})sulfonamida, o N-(aril)sulfonamida,

- o
un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, S y N, y que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre R¹⁰¹
- 5 donde
R¹⁰¹ representa
halógeno, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo,
N-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, N,N-di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, piridilo,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o mono- di- o tri-halógeno,
- 10 o
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino,
N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo,
N,N-di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo o mono-, di- o tri-halógeno;
- 15 R² representa hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino, acil C₁₋₆-oxi, amino-acil C₁₋₆-oxi, alqueno C₂₋₆, arilo, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, S y N, y opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, amino-alquilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino,
20 N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alquil C₁₋₆)carbonil-amino, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₆, carboxi, alcoxi-C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo,
o N,N-di(alquil C₁₋₆)amino,
-C(O)-R²⁰
25 donde
R²⁰ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino,
N-(acil C₁₋₆)amino, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, S y N, y opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, o bencilo,
- 30 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R²¹
o
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R²¹
35 donde
R²¹ representa ciano, mono-, di o tri-halógeno, hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino,
N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N-(halofenil-alquil C₁₋₆)amino, amino-alquilenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alcoxi C₁₋₆, -C(O)-R²⁰¹, -NHC(O)-R²⁰¹, cicloalquilo C₃₋₈, isoindolino, ftalimidinilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, arilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, S y N, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, amino-alquilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, o bencilo,
- 40 donde
45 R²⁰¹ representa hidroxilo, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(halofenil-alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino-alquilenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, S y N, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₆, oxo, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino o bencilo,
- 50 R³ representa hidrógeno, halógeno, aminocarbonilo, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-alcoxi C₁₋₆ o mono-, di- o tri-halógeno;
- 55 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
- 60 R⁶ representa halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

La presente invención, como se define en las reivindicaciones, se refiere a un derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo



donde:

X₁ representa NH;
 Y₁ representa N;
 Y² y Y³ representan CR³R⁴,
 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;
 Z³ y Z⁴ representan CH;
 Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

R¹ representa:
 uno de los siguientes anillos heterocíclicos seleccionados entre el grupo constituido por:

pirazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquencil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno,

furilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquencil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, tienilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno (pero no por cloro), carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)-amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquencil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o con 1 sustituyente alquilo C₁₋₆ sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 2 o 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆) -amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquencil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 3 sustituyentes piridilo;

o con 3 sustituyentes N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino;

isotiazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquencil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno,

oxazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquencil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino,

N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

5 tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

10

15

piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

20

25

R² representa halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil

C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino, alquenilo (C₂₋₆), alcoxi C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, furilo, piperidino, morfolino, fenilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido con N-(acil C₁₋₆)amino, o N-(alquil C₁₋₆)-carbonil-amino, piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o aminocarbonilo;

30

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con amino, ciano, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno,

35 o
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-carbonilo, N-(halobencil)aminocarbonilo, hidroxilo alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, morfolino, morfolinocarbonilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piperidino, ftalimidilo,

40 o
piperazinilo opcionalmente sustituido con bencilo;

R³ representa hidrógeno;
R⁴ representa hidrógeno;
R⁵ representa hidrógeno; y
R⁶ representa hidrógeno.

45

Los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora de PI3K y actividad inhibidora de PI3K-γ. Por lo tanto, son adecuados para la producción de un medicamento o una composición médica, que pueden ser útiles para el tratamiento y profilaxis de enfermedades relacionadas con PI3K y/o PI3K-γ, por ejemplo, trastornos inflamatorios en inmunorreguladores, tales como asma, dermatitis atópica, rinitis, enfermedades alérgicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), choque séptico, enfermedades articulares, patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide, y la enfermedad de Graves, trastornos de contractilidad miocárdica, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, isquemia, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y un cáncer tal como cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico, tumor cerebral, leucemia, etc.

50

55

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, corea de Huntington e hipertrofia cardíaca, así como trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, diabetes e isquemia focal, ya que las enfermedades también están relacionadas con la actividad de PI3K en un sujeto humano o animal.

60 Esta invención también consiste en proporcionar un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno o una enfermedad asociado/a con la actividad de PI3K, especialmente con la actividad de PI3K-γ, en un sujeto humano o animal, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de los derivados de azolpirimidina condensados mostrados en la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

65 Además, esta invención consiste en proporcionar un uso de los derivados de azolpirimidina condensados mostrados en la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en la

preparación de un medicamento.

De acuerdo con una realización, como se define en las reivindicaciones, la presente invención se refiere a un derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), a su forma tautomérica o estereoisomérica, o a una sal del mismo donde

5

X₁ representa NH;
 Y¹ representa N;
 Y² y Y³ representan CR³R⁴;
 el enlace químico entre Y² y Y³ representa un enlace simple;
 Z³ y Z⁴ representan CH;
 Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

10

R¹ representa:

15

pirazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino, N-(acilo C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonilo)amino, N-(formilo)-N-(alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino (alquenoil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonilo amino, N[N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino metileno]amino, alquilo C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenilo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

20

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

25

furilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino, N-(acilo C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonilo)amino, N-(formilo)-N-(alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino (alquenoil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonilo amino, N[N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino metileno]amino, alquilo C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenilo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, tienilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno (pero no por cloro), carboxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino, N-(acilo C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonilo)-amino, N-(formilo)-N-(alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino (alquenoil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonilo amino, N[N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino metileno]amino, alquilo C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenilo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

30

35

40

45

o con 1 sustituyente alquilo C₁₋₆ sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o con 2 o 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

50

tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino, N-(acilo C₁₋₆)amino, N-(formilo)-N-(alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino (alquenoil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonilo amino, N[N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino metileno]amino, alquilo C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, fenilo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; o con 3 sustituyentes piridilo; o con 3 sustituyentes N-(alcoxi C₁₋₆-carbonilo)amino;

55

60

isoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino, N-(acilo C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonilo)amino, N-(formilo)-N-(alquilo C₁₋₆)amino, N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino (alquenoil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonilo amino, N[N,N-di(alquilo C₁₋₆)amino metileno]amino, alquilo C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenilo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

65

70

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

imidazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, amino, N-(alquilo C₁₋₆)amino,

5 N-(hidroxi alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

10 **1,2,3-tiadiazolilo sustituido con 1 a 3** sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxi, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxi alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]-amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

20 **1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, o 1,3,4-tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3** sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxi, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxi alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)-sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

30 **pirimidinilo sustituido con 1 a 3** sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxi, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxi alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

40 **piridazinilo sustituido con 1 a 3** sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxi, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxi alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

50 R² representa fluoro, cloro, bromo, hidroxi, nitro, vinilo, ciano, amino, aminoacetoxi, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxi alquil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino, 2-furilo, piperidino, morfolino, fenilo,

55 pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acetamido, piperidino opcionalmente sustituido con hidroxi, piperazinilo opcionalmente sustituido con metilo, bencilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o aminocarbonilo,

60 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, tri-fluoro, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, tetrahidropiranilo, o morfolino, o
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi, ciano, metoxi, metoxicarbonilo, terc.-butoxi-carbonilo, carboxi, aminoacetilo, dimetil-amino, aminocarbonilo, metil-aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, isopropil-aminocarbonilo, fluorobencil-aminocarbonilo, ciclopropilo, pirrolidinilo, piperidino, tetrahidropiranilo, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-4ilo, ftalimid-N-ilo, o hidroxi C₁₋₆ alquilenoxi;

65 R³ representa hidrógeno;
R⁴ representa hidrógeno;
R⁵ representa hidrógeno; y
R⁶ representa hidrógeno.

70 De acuerdo con una realización, como se define en las reivindicaciones, la presente invención se refiere a un derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), a su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, donde:

75 X₁ representa NH;
Y¹ representa N;
Y² y Y³ representan CR³R⁴;

el enlace químico entre $Y^2 \text{---} Y^3$ representa un enlace simple;
 Z^3 y Z^4 representan CH;
 Z^1 y Z^2 representan independientemente CH o CR^2 ;

- 5 R^1 representa:
- 10 **tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6}) -amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino (alquenil C_{2-6})amino, N-(alcano C_{1-6})sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;**
o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C_{1-6} sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes piridilo;
o con 3 sustituyentes N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino;
- 15
- 20 **isoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino (alquenil C_{2-6}) - amino, N-(alcano C_{1-6})sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;**
o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C_{1-6} sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
- 25
- 30 **imidazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino (alquenil C_{2-6}) - amino, N-(alcano C_{1-6})sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;**
- 35
- 40 **pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino (alquenil C_{2-6}) - amino, N-(alcano C_{1-6})sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;**
- 45
- 50 **piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino (alquenil C_{2-6}) - amino, N-(alcano C_{1-6})sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;**
- 55
- 60 **piridazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C_{1-6})amino, N-(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino, N-(acil C_{1-6})amino, N-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-di(alquil C_{1-6})amino (alquenil C_{2-6}) - amino, N-(alcano C_{1-6})sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;**
- 65 R^2 representa fluoro, cloro, bromo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo, metilo, tri-fluoro metilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, dimetil-aminocarbonilo, tetrahidropirano, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, o ftalimid-N-ilo;
- 70 R^3 representa hidrógeno;
 R^4 representa hidrógeno;
 R^5 representa hidrógeno; y
 R^6 representa hidrógeno.

De acuerdo con una realización, como se define en las reivindicaciones, la presente invención se refiere a un derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), a su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo, donde:

X₁ representa NH;
 Y¹ representa N;
 Y² y Y³ representan CR³R⁴;
 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;
 Z³ y Z⁴ representan CH;
 Z¹ y Z² representan independientemente CR²;

R¹ representa:

tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)-amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno; **o con 1 o 2** sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; **o con 3** sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; **o con 3** sustituyentes piridilo; **o con 3** sustituyentes N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino;

isoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; **o con 1 o 2** sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno; **o con 3** sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

R² representa fluoro, cloro, bromo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo, metilo, tri-fluoro metilo, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, dimetil-aminocarbonilo, tetrahidropirano, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, o ftalimid-N-ilo;

R³ representa hidrógeno;
 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa hidrógeno; y
 R⁶ representa hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona el derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:
 donde

X representa CR⁵R⁶ o NH;

Y¹ representa CR³ o N;

el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple o un enlace doble;
 con la condición de que cuando Y²—Y³ representa un enlace doble,

Y^2 y Y^3 representan independientemente CR^4 o N , y que cuando $Y^2=Y^3$ representa un enlace simple, Y^2 y Y^3 representan independientemente CR^3R^4 o NR^4 ;

Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 representan independientemente CH , CR^2 o N ;

R^1 representa

- 5 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno, fenilo, metoxifenilo, fenoxi, o tienilo, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno, fenilo, metoxifenilo, fenoxi, o tienilo,
o
uno de los siguientes anillos carbocíclicos y heterocíclicos seleccionados entre el grupo constituido por ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
10 imidazolilo, isoimidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-triazol, 1,3,4-triazol, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1-benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo, y 1,8-naftiridinilo, donde
15 dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -di(alquil C_{1-6})amino, N -(acil C_{1-6})amino, N -(alcoxi C_{1-6} -carbonil)amino, N -(formil)- N -(alquil C_{1-6})amino, $N(N,N$ -di(alquil C_{1-6})amino metilen]amino, $N[N,N$ -di(alquil C_{1-6})amino (alquilen C_{1-6})-metilen]amino, N -[N,N -di(alquil C_{1-6})amino alquenoil C_{2-6}]amino, alquil C_{1-6} -tio, alcano C_{1-6} -sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo,
20 pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo,
piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

- 25 R^2 representa hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N -(alquil C_{1-6})amino, N -(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N -di(alquil C_{1-6})amino, N -(hidroxilo alquil C_{1-6})- N -(alquil C_{1-6})amino, alquenoil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aminocarbonilo, acil C_{1-6} -oxi, amino-acil C_{1-6} -oxi, furilo, morfolino, fenilo, piperidino, arilo,
30 pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acil C_{1-6} -amino,
piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , carboxi, aminocarbonilo, N -(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, o N,N -di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo,

piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,

- 35 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, mono-, di- o tri- halógeno, hidroxilo, amino, N -(alquil C_{1-6})amino, N -(hidroxilo alquil C_{1-6})amino, N,N -di(alquil C_{1-6})amino, cicloalquilo C_{3-6} , tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolino, ftalimidilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, fenilo, $-C(O)-R^{201}$,
pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acil C_{1-6} -amino, piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , carboxi, aminocarbonilo, N -(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, o N,N -di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo,

- 40 o
piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}

donde

- 45 R^{201} representa hidroxilo, amino, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -di(alquil C_{1-6})amino, N -(halobencil)amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolino, pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acil C_{1-6} -amino,
piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , carboxi, aminocarbonilo, N -(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, o N,N -di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo,

- 50 o
piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, mono-, di- o tri- halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo alcoxi C_{1-6} , amino, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -di(alquil C_{1-6})amino, pirrolilo, tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolino, ftalimidilo, 2-oxo-1,3-oxazolidinilo, fenilo, $-C(O)-R^{201}$,

- 55 pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acil C_{1-6} -amino,
piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , carboxi, aminocarbonilo, N -(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, o N,N -di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo,

- 60 o
piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,
donde

R^{201} representa hidroxilo, amino, N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -di(alquil C_{1-6})amino, N -(halobencil)amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino-alquilenilo C_{2-6} , tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolino,

- 65 pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acil- C_{1-6} -amino,

piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} , carboxi, aminocarbonilo, N -(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, o N,N -di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo,

o
piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

5 R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aminocarbonilo, arilC₁₋₆ alcoxi, o mono-, di- o tri-halógeno;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁶ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo: donde

X representa CR⁵R⁶ o NH;

Y¹ representa N;

20 Y² y Y³ representan CR³R⁴;

el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;

Z⁴ representa CH;

25 Z¹, Z² y Z³ representan independientemente N, CH o CR²;

30 R¹ representa ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-furilo, 3-furilo; imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, piperazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3-benzotiazolilo, quinolilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrol-2-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
1*H*-pirrol-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C₁₋₆, isoxazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C₁₋₆,
2-tienilo opcionalmente sustituido con cloro, nitro, ciano o alquilo C₁₋₆,
3-tienilo opcionalmente sustituido con cloro, nitro, ciano o alquilo C₁₋₆,
35 piperidinilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o benciloxi-carbonilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por fluoro, cloro, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, amino, *N*-(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(acil C₁₋₆)amino, *N*-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(formil)-*N*-alquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo sulfamoilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

40 piridilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por cloro, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, amino, *N*-(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(acil C₁₋₆)amino, *N*-(alcano C₁₋₆)sulfonil-amino, N[*N,N*-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con tri-halógeno,

45 pirazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

50 1,3-tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, piridilo y *N*-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, indolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, bencimidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o tri-halo-alquilo C₁₋₆, 1,2,3-benzotriazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, 1,8-naftiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con tri-halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con tri-halógeno, fenilo, fenoxi o tienilo,
55 o
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo, fenoxi o tienilo;

60 R² representa fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, nitro, vinilo, ciano, amino, aminoacetoxi, *N*-(alquil C₁₋₆)amino, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(hidroxilo-alquil C₁₋₆)-*N*-(alquil C₁₋₆)amino, 2-furilo, piperidino, morfolino, fenilo,

65 pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acetamido, piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con metilo, bencilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o aminocarbonilo, alquil C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, tri-fluoro, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, tetrahidropiranilo, o morfolino, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, metoxi, met-oxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, carboxi, aminoacetilo, dimetil-amino, aminocarbonilo, metil-aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, isopropil-aminocarbonilo, fluorobencil-aminocarbonilo, ciclopropilo, pirrolidinilo, piperidino, tetrahidropiranilo, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilo, ftalimid-*N*-ilo, o hidroxilo alquilen C₁₋₆ oxi;

70 R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa hidrógeno; y
 R⁶ representa hidrógeno.

5 En otra realización, la presente invención proporciona el derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:
 donde

10 X representa CR⁵R⁶ o NH;

Y¹ representa N;

Y² e Y³ representan CR³R⁴;

15 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;

Z³ y Z⁴ representan CH;

20 Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

R¹ representa 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, bencimidazolilo piridilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, acetamido, metoxibenciloxi o metil-sulfonil-amino,

25 o 1,3-tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 metilo;

R² representa fluoro, cloro, bromo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo, metilo, tri-fluoro metilo, o

30 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, dimetil-aminocarbonilo, tetrahidropiranilo, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo o ftalimid-*N*-ilo;

R³ representa hidrógeno;

35 R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno; y

R⁶ representa hidrógeno.

40 En otra realización, la presente invención proporciona el derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:
 donde

45 X representa CR⁵R⁶ o NH;

Y¹ representa N;

Y² e Y³ representan CR³R⁴;

50 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;

Z³ y Z⁴ representan CH;

55 Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

En otra realización, la presente invención proporciona el derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:
 donde

60 X representa CR⁵R⁶ o NH;

Y¹ representa N;

Y² e Y³ representan CR³R⁴;

65 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;

Z¹ y Z⁴ representan CH;

70 Z² y Z³ representan independientemente CH o CR²;

En otra realización, la presente invención proporciona el derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:
 donde

75

- X representa CR⁵R⁶ o NH;
 Y¹ representa N;
 5 Y² e Y³ representan CR³R⁴;
 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;
 10 Z¹, Z³ y Z⁴ representan CH;
 Z² representa CR²;

- Los compuestos preferibles de la presente invención son los siguientes:
 15 *N*-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 2-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-piridin-3-il-etilenol;
N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
 6-(acetamido)-*N*-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-{5-[2-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-hidroxi-vinil]piridin-2-il}acetamida;
 20 *N*-{5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-il}oxi)-*N,N*-dimetilacetamida;
 2-[7-metoxi-8-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletilenol;
 2-[8-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletilenol;
 ácido ((5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-il)oxi)acético;
 ácido 4-((5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-il)oxi)butanoico;
 25 ((5-[2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-il)oxi)acetoniitrilo;
 2-[7-metoxi-8-(2*H*-tetrazol-5-ilmetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletilenol;
 2-[7-metoxi-8-(4-morfolin-4-il-4-oxobutoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletilenol;
 5-[1-hidroxi-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)vinil]piridin-3-ol;
N-(2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-5-hidroxinicotinamida;
 30 6-(acetamido)-*N*-(7,9-dimetoxi-8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-5-hidroxinicotinamida;
 5-hidroxi-*N*-(7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]nicotinamida;
N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-5-hidroxinicotinamida;
 35 5-hidroxi-*N*-[8-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida;
N-(8-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-nicotinamida;
N-(7-bromo-8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 6-amino-*N*-(8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 1-(1-*H*-bencimidazol-5-il)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)etilenol;
 40 2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etilenol;
N-(9-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(8-bromo-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(8-bromo-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
 45 *N*-(8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-[8-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(7-fluoro-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
N-(8-cloro-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
 50 6-(acetamido)-*N*-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 1-(1-*H*-bencimidazol-5-il)-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)etilenol;
N-{5-[1-hidroxi-2-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)vinil]piridin-2-il}acetamida;
 6-metil-*N*-(8-morfolin-4-il-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida;
 1-(1-*H*-bencimidazol-5-il)-2-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]etilenol;
 55 *N*-(2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida;
N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida;
N-[7-(trifluorometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-(7,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
N-{5-[2-(7,9-dimetoxi-8-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-hidroxivinil]piridin-2-il}acetamida;
 60 *N*-{5-[2-(7-bromo-9-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-hidroxivinil]piridin-2-il}acetamida; y
 2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-1-piridin-3-iletilenol;
 y su forma tautomérica o estereoisomérica, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la presente invención proporciona un medicamento, que incluye uno de los compuestos descritos anteriormente y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un alquilo *per se* y "alc" y "alquilo" en alcano, alcoxi, alcanóilo, alquil-amino, alquil-aminocarbonilo, alquil-aminosulfonilo, alquilsulfonil-amino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonil-amino y alcanóilamino representan un radical alquilo lineal o ramificado que tiene generalmente de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 y en particular preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, representando ilustrativa y preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, *n*-hexilo y similares.

Un alquileo representa el radical de hidrocarburo saturado divalente, lineal o ramificado, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene generalmente de 1 a 6 carbonos, preferiblemente de 1 a 4 y en particular preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, representando ilustrativa y preferiblemente metileno, etileno, 2-metil-

propileno, butileno, 2-etil-butileno y similares.

Un alcoxi representa ilustrativa y preferiblemente metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y similares.

5 Un alquilamino representa un radical alquil-amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), representando ilustrativa y preferiblemente metil-amino, etil-amino, *n*-propil-amino, isopropil-amino, *terc*-butil-amino, *n*-pentil-amino, *n*-hexil-amino, *N,N*-dimetil-amino, *N,N*-dietil-amino, *N*-etil-*N*-metil-amino, *N*-metil-*N*-*n*-propil-amino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propil-amino, *N*-*t*-butil-*N*-metil-amino, *N*-etil-*N*-*n*-pentil-amino, *N*-*n*-hexil-*N*-metil-amino y similares.

10 Un alquilaminocarbonilo representa un radical que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), representando ilustrativa y preferiblemente metil-aminocarbonilo, etil-aminocarbonilo, *n*-propil-aminocarbonilo, isopropil-aminocarbonilo, *terc*-butil-aminocarbonilo, *n*-pentil-aminocarbonilo, *n*-hexil-aminocarbonilo, *N,N*-dimetil-aminocarbonilo, *N,N*-dietil-aminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metil-aminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propil-aminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propil-aminocarbonilo, *N*-*t*-butil-*N*-metil-aminocarbonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentil-aminocarbonilo, *N*-*n*-hexil-*N*-metil-aminocarbonilo y similares.

15 Un alquilaminosulfonilo representa un radical alquil-aminosulfonilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), representando ilustrativa y preferiblemente metil-aminosulfonilo, etil-aminosulfonilo, *n*-propil-aminosulfonilo, isopropil-aminosulfonilo, *terc*-butil-aminosulfonilo, *n*-pentil-aminosulfonilo, *n*-hexil-aminosulfonilo, *N,N*-dimetil-aminosulfonilo, *N,N*-dietil-aminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metil-amino-sulfonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propil-aminosulfonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propil-aminosulfonilo, *N*-*t*-butil-*N*-metil-aminosulfonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentil-aminosulfonilo, *N*-*n*-hexil-*N*-metil-aminosulfonilo y similares.

20 Un alquilsulfonilo representa ilustrativa y preferiblemente metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, *n*-propil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, *terc*-butil-sulfonilo, *n*-pentil-sulfonilo, *n*-hexil-sulfonilo y similares.

Un alcoxicarbonilo representa ilustrativa y preferiblemente metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *n*-propoxi-carbonilo, *iso*-propoxi-carbonilo, *terc*-butoxi-carbonilo, *n*-pentoxi-carbonilo, *n*-hexoxi-carbonilo y similares.

25 Un alcoxicarbonilamino representa ilustrativa y preferiblemente metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, *n*-propoxi-carbonil-amino, *iso*-propoxi-carbonil-amino, *terc*-butoxi-carbonil-amino, *n*-pentoxi-carbonil-amino, *n*-hexoxi-carbonil-amino y similares.

Un alcanoilamino representa ilustrativa y preferiblemente acetamido, etil-carbonil-amino y similares.

30 Un cicloalquilo *per se* y en cicloalquil-amino y en cicloalquil-carbonilo representa un grupo cicloalquilo que tiene generalmente de 3 a 8 y preferiblemente de 5 a 7 átomos de carbono, representando ilustrativa y preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

Un arilo *per se* y "arilo" en aril-amino, aril-carbonilo, alcoxi-arilo, representa un radical carbocíclico aromático de mono- a tricíclico que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, representando ilustrativa y preferiblemente fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

35 Un arilamino representa un radical aril-amino que tiene uno o dos sustituyentes arilo (seleccionados independientemente), representando ilustrativa y preferiblemente fenil-amino, difenil-amino, naftil-amino y similares.

40 Un heteroarilo *per se* y "heteroarilo" en heteroaril-amino y heteroaril-carbonilo representa un radical aromático mono- o bicíclico que tiene generalmente de 5 a 15 y preferiblemente 5 ó 6 átomos en el anillo y hasta 5 y preferiblemente hasta 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por S, O y N, representando ilustrativa y preferiblemente tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiofenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,3 benzodioxol, benzofuranilo, benzofuran-2,5-diilo, benzofuran-3,5-diilo y similares.

45 Un radical heterociclilo *per se* y un anillo heterocíclico *per se* representan un radical heterocíclico no aromático mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, que tiene generalmente de 4 a 10 y preferiblemente de 5 a 8 átomos en el anillo y hasta 3 y preferiblemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados entre el grupo constituido por N, O, S, SO y SO₂. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a radicales heterociclilo monocíclicos, saturados, de 5 a 8 miembros, que tienen hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N y S, tales como ilustrativa y preferiblemente tetrahidrofuran-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolino y perhidroazepinilo.

50 Un heterociclicarbonilo representa ilustrativa y preferiblemente tetrahidrofuran-2-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, pirrolinacarbonilo, piperidinacarbonilo, morfolinacarbonilo, perhidroazepinacarbonilo.

Los halógeno y halo representan fluoro, cloro, bromo y/o yodo.

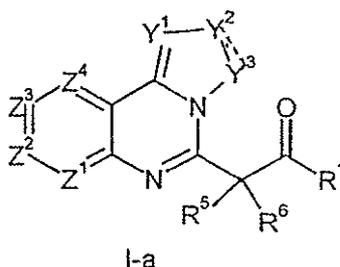
Además, la presente invención proporciona un medicamento que incluye uno de los compuestos descritos anteriormente y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

REALIZACIÓN DE LA INVENCION

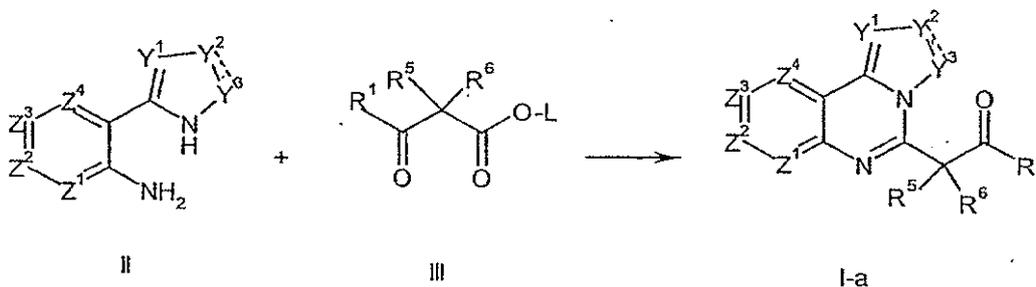
El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención puede prepararse, pero sin limitación, por las reacciones que se describen a continuación. En algunas realizaciones, uno o más de los sustituyentes, tales como un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo de los compuestos usados como materiales de partida o intermedios se protegen ventajosamente por un grupo protector conocido por los especialistas en la técnica. Unos ejemplos de los grupos protectores se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" por Greene y Wuts.

El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención puede prepararse, pero sin limitación, por los Procedimientos [A] y [B] que se muestran a continuación.

El compuesto de la fórmula (I-a):



(en la que R¹, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente) puede prepararse, pero sin limitación, por el siguiente Procedimiento A.

Procedimiento [A]

El compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse, por ejemplo, por la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que Y¹, Y², Y³, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente) con un compuesto de fórmula (III) (en la que R¹, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, y L representa alquilo C₁₋₆).

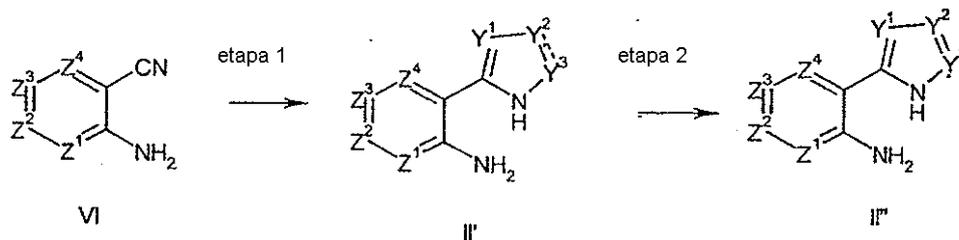
La reacción puede realizarse sin ningún disolvente, o en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; amidas tales como *N,N*-dimetil-formamida (DMF), *N,N*-dimetil-acetamida y *N*-metil-pirrolidona; sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido (DMSO); alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y *tert*-butanol; agua, y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de la reacción puede establecerse opcionalmente dependiendo de los compuestos que van a reaccionar. La temperatura de la reacción es habitualmente, pero sin limitación, de aproximadamente 10°C a 200°C y preferiblemente de aproximadamente 50°C a 160°C. La reacción puede realizarse, normalmente, durante 10 minutos a 48 horas y preferiblemente durante 30 minutos a 24 horas.

Preparación de los compuestos intermedios

El compuesto de fórmula (II') (en la que Y¹, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente, Y² e Y³ representan independientemente CR³R⁴ o NR⁴ y se conectan mediante un enlace simple) y el compuesto de fórmula (II'') (en la que Y¹, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente, Y² e Y³ representan independientemente CH o N y se conectan mediante un doble enlace) puede prepararse, pero sin limitación, por el siguiente Procedimiento [A-i].

Procedimiento [A-i]



5 En la etapa 1, el compuesto de fórmula (II') (en la que Y¹, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente, Y² e Y³ representan independientemente CR³R⁴ o NR⁴ y se conectan mediante un enlace simple) puede prepararse, por ejemplo, por la reacción del compuesto de fórmula (VI) (en la que Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente) con derivados de diaminoalcano tales como etilendiamina.

La reacción puede realizarse ventajosamente usando agentes deshidratantes apropiados tales como SOCl₂, POCl₃, P₂O₅, P₂S₅, CS₂ y otros.

10 La reacción puede realizarse sin ningún disolvente, o en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

15 La temperatura de la reacción es habitualmente, pero sin limitación, de aproximadamente 10°C a 200°C y preferiblemente de aproximadamente 50°C a 200°C. La reacción puede realizarse normalmente, durante 10 minutos a 48 horas y preferiblemente durante 30 minutos a 24 horas.

20 En la etapa 2, el compuesto de fórmula (II'') (en la que Y¹, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente, Y² e Y³ representan independientemente CH o N y se conectan mediante un doble enlace) puede prepararse, por ejemplo, a partir del compuesto de fórmula (II') (en la que Y¹, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son como se han definido anteriormente, Y² e Y³ representan independientemente CR³R⁴ o NR⁴ y se conectan mediante un enlace simple) por la reacción de oxidación usando un agente tal como MnO₂, KMnO₄ y otros, o por la reacción de deshidrogenación usando paladio sobre carbono.

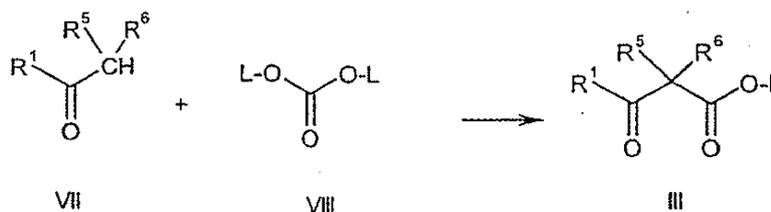
25 La reacción puede realizarse en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; dimetil-formamida (DMF), dimetil-acetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metil-pirrolidinona (NMP) y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de la reacción es habitualmente, pero sin limitación, de aproximadamente 0°C a 200°C y preferiblemente de aproximadamente 50°C a 200°C. La reacción puede realizarse normalmente durante 30 minutos a 48 horas y preferiblemente durante 2 horas a 24 horas.

El compuesto de fórmula (VI) está disponible en el mercado o puede sintetizarse por procedimientos convencionales.

30 El compuesto de fórmula (III) puede prepararse, por ejemplo, por el siguiente Procedimiento [A-ii].

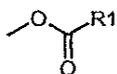
Procedimiento [A-ii]



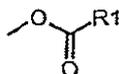
35 El compuesto de fórmula (III) (en la que L, R¹, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente) puede prepararse por la reacción del compuesto de fórmula (VII) (en la que R¹, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente) con el compuesto de fórmula (VIII) (en la que L es como se ha definido anteriormente) en presencia de una base tal como hidruro potásico, hexametildisilazido potásico y otros.

La reacción puede realizarse en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno,

El compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse, por ejemplo, por la reacción del compuesto de fórmula (IV) (en la que Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son como se han definido anteriormente) con un compuesto de fórmula (V) (en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y L'' es un grupo saliente, tal como hidroxilo; un átomo de halógeno, por ejemplo, un



- 5 átomo de cloro, bromo o yodo; imidazol o donde R^1 es como se ha definido anteriormente). En el caso en que L'' es hidroxilo, la reacción puede realizarse ventajosamente usando un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-*tris*-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), 1,1'-carbonildi(1,3-imiazol) (CDI), 1,1'-carbonil-di(1,2,4-triazol) (CDT) y otros.



- 10 En el caso en que L'' es un átomo de halógeno, imidazol o , la reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de una base, incluyendo, por ejemplo, piridina, trietil-amina y *N,N*-diisopropil-etil-amina, dimetil-anilina, dietil-anilina, y otros.

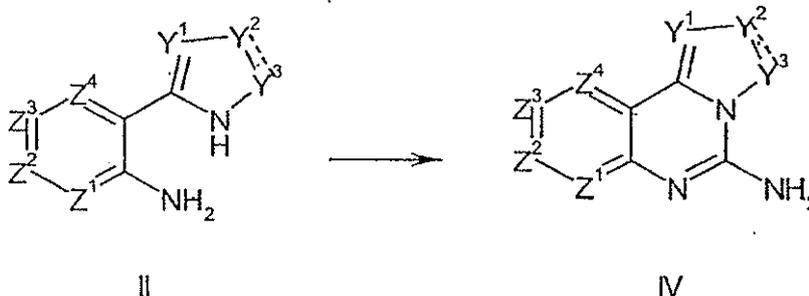
- 15 La reacción puede realizarse sin ningún disolvente, o en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetil-formamida (DMF), *N,N*-dimetil-acetamida (DMAC) y *N*-metil-pirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de la reacción es habitualmente, pero sin limitación, de aproximadamente 40°C a 200°C y preferiblemente de aproximadamente 20°C a 180°C. La reacción puede realizarse normalmente durante 30 minutos a 48 horas y preferiblemente durante 2 horas a 12 horas.

20 Preparación de compuestos intermedios

El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse, pero sin limitación, por el siguiente Procedimiento [B-i]:

Procedimiento [B-i]



- 25 El compuesto de fórmula (IV) (en la que Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son como se han definido anteriormente) puede prepararse por la reacción del compuesto de fórmula (II) (en la que Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son como se han definido anteriormente) con haluros de cianógeno tales como bromuro de cianógeno.

- 30 La reacción puede realizarse en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; amidas tales como *N,N*-dimetil-formamida (DMF), *N,N*-dimetil-acetamida y *N*-metil-pirrolidona; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y *tert*-butanol; y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y usarse dos o más de los disolventes seleccionados entre los indicados anteriormente.

La temperatura de la reacción es normalmente, pero sin limitación, de aproximadamente -10°C a 200°C. La reacción puede realizarse normalmente, durante 30 minutos a 48 horas y preferiblemente durante 1 hora a 24 horas.

- 35 El compuesto de fórmula (II) (en la que Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son como se han definido anteriormente) puede obtenerse de la misma manera que se ha descrito en el Procedimiento [A-i].

Los compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (IX) y (X) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por procedimientos convencionales.

Cuando el compuesto mostrado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene un carbono o varios carbonos asimétrico(s)

en la estructura, sus compuestos ópticamente activos y mezclas racémicas también se incluyen en el alcance de la presente invención.

5 Las sales típicas del compuesto mostrado por la fórmula (I) incluyen sales preparadas por la reacción del compuesto de la presente invención con un ácido inorgánico u orgánico, o con una base orgánica o inorgánica. Dichas sales se conocen como sales de adición de ácidos y sales de adición de bases, respectivamente.

Los ácidos para formar sales de adición de ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como, sin limitación, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares, y ácidos orgánicos, tales como, sin limitación, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares.

10 Las sales de adición de bases incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como, sin limitación, hidróxido de amonio, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares, y bases orgánicas, tales como, sin limitación, etanolamina, trietil-amina, tri(hidroximetil)aminometano, y similares. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico y similares.

15 El compuesto de la presente invención o una sal del mismo, dependiendo de sus sustituyentes, puede modificarse para formar ésteres alquílicos inferiores u otros ésteres conocidos; y/o hidratos u otros solvatos. Esos ésteres, hidratos y solvatos se incluyen en el alcance de la presente invención.

20 El compuesto de la presente invención puede administrarse en formas orales tales como, sin limitación, comprimidos recubiertos normales y entéricos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos, y emulsiones. También puede administrarse en formas parenterales tales como, sin limitación, la intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y formas similares, bien conocidas por los especialistas en las técnicas farmacéuticas. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso por vía tópica de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando sistemas de dosificación transdérmica bien conocidos por los especialistas en la técnica.

25 El régimen de dosificación con el uso de los compuestos de la presente invención se selecciona por un especialista en la técnica en vista de una diversidad de factores, incluyendo, sin limitación, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del receptor, la gravedad de la afección a tratar, la vía de administración, el nivel de función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y la sal del mismo que se emplee.

30 Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de la administración junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, vehículos, diluyentes, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos y un material de encapsulación.

35 Otra realización más de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son nocivos para el receptor de la misma. Las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente, o encerrarse dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, un sobrecito, un papel u otro envase. El vehículo puede servir como diluyente, que puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas rómbicas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

45 Para la administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con un vehículo oral, y no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como, sin limitación, lactosa, un almidón, sacarosa, glucosa, carbonato sódico, manitol, sorbitol, carbonato cálcico, fosfato cálcico, sulfato cálcico, una metil celulosa y similares; opcionalmente junto con agentes disgregantes, tales como, sin limitación, maíz, un almidón, una metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, ácido alginico y similares; y opcionalmente, agentes aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, una carboximetilcelulosa, un poli(etilenglicol), ceras y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, talco y similares.

55 En las formas de polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. El ingrediente activo puede mezclarse con un vehículo que tiene propiedades aglutinantes en proporciones adecuadas y compactarse en la forma y el tamaño que se desean para producir comprimidos. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 por ciento en peso del ingrediente activo que es la nueva composición de la presente invención. Los vehículos sólidos adecuados son una carboxi-metil celulosa de magnesio, ceras de bajo punto de fusión y manteca de cacao.

60 Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril o una mezcla de agua estéril y de un disolvente orgánico estéril.

El ingrediente activo también puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Pueden prepararse otras composiciones dispersando el ingrediente activo finamente dividido en un almidón acuoso o una solución de una carboximetil celulosa sódica o en un aceite adecuado.

5 La formulación puede estar en una forma de dosificación unitaria, que es una unidad físicamente discreta que contiene una dosis unitaria, adecuada para la administración a seres humanos u otros mamíferos. Una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimidos, o un cierto número de cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 miligramos o más de acuerdo con el
10 tratamiento particular implicado.

Las dosificaciones orales típicas de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En el caso de la administración parenteral, en general se ha probado que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente
15 0,001 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 mg/kg/día a 1 mg/kg/día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas, dos, tres o más veces al día. Cuando el suministro se realiza mediante formas transdérmicas, por supuesto, la administración es continua.

Ejemplos

20 La presente invención se describirá con detalle a continuación en forma de ejemplos, pero éstos no deben interpretarse como definiciones de las metas y límites de la presente invención.

En los ejemplos que se muestran a continuación, todos los datos cuantitativos, si no se indica de otra forma, se refieren a porcentajes en peso.

25 Los espectros de RMN de ^1H se registraron usando un espectrómetro Bruker DRX-300 (300 MHz para ^1H) o Bruker 500 UltraShielded™ (500 MHz para ^1H). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno a cero ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios y las abreviaturas s, d, t, c, m y a se refieren a singlete, doblete, triplete, cuadruplete, multiplete y ancho, respectivamente. Las determinaciones de masas se realizaron por MAT95 (Finnigan MAT).

30 Los datos de Cromatografía Líquida - Espectroscopía de Masas (LC-MS) se registraron en un aparato Micromass Platform LC con una columna Shimadzu Phenomenex ODS (4,6 mm de ϕ x 30 mm) con lavado abundante con una mezcla de acetonitrilo y agua (de 9:1 a 1:9) a un caudal de 1 ml/min. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electronebulización (ESI) -(Micromass Platform LC). La TLC (cromatografía de capa fina) se realizó en una placa de gel de sílice pre-recubierta (gel de sílice Merck 60 F-254). Se usó gel de sílice (WAKO-gel C-200 (75-150 μm)) para todas las separaciones por cromatografía en columna. Todos los compuestos químicos eran de
35 calidad de reactivos y se adquirieron de Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Tokyo kasei kogyo Co., Ltd., Nacal tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd., Maybridge pic Lancaster Synthesis Ltd., Merck KgaA, Kanto Chemical Co., Ltd.

Los efectos de los compuestos de la presente invención se examinaron mediante los siguientes ensayos.

[Determinación de los valores de CI_{50} de compuestos en un ensayo con quinasa de $\text{PI3K}\gamma$]

40 *Químicos y materiales de ensayo*

El fosfatidilinositol (PtdIns) y la fosfatidilserina (PtdSer) se adquirieron de DOOSAN SERDARY RESEARCH LABORATORIES (Toronto, Canadá). La $\text{PI3K}\gamma$ humana recombinante ($\text{PI3K p110}\gamma$ humana de longitud completa fusionada con un marcador His_6 en el extremo C-terminal, expresada en células de insecto *S. frugiperda* 9) se obtuvo de ALEXIS BIOCHEMICALS (nº201-055-C010; San Diego, CA). El $[\gamma\text{-}^{35}\text{P}]\text{ATP}$ y el ATP sin marcar se adquirieron de AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Buckinghamshire, Reino Unido) y de ROCHE DIAGNOSTICS (Mannheim, Alemania), respectivamente. Los cócteles de escintilación y MicroScint PS™ se adquirieron de PACKARD (Meriden, CT). Las placas Maxisorp™ se adquirieron de NALGE NUNC INTERNATIONAL K.K. (Tokio, Japón). Todos los demás compuestos químicos no especificados adicionalmente eran de WAKO PURE CHEMICALS (Osaka, Japón).

Ensayo de quinasa de lípidos en fase sólida

50 Para evaluar la inhibición de $\text{PI3K}\gamma$ por compuestos, las placas Maxisorp™ se recubrieron con 50 μl /pocillo de una solución que contenía 50 $\mu\text{g/ml}$ de PtdIns y 50 $\mu\text{g/ml}$ de PtdSer disueltos en una mezcla de cloroformo y etanol (3:7). Posteriormente, las placas se secaron al aire por incubación durante al menos 2 horas en una campana de humos. La reacción se ajustó mezclando 25 μl /pocillo del tampón de ensayo 2x (MOPSO/NaOH 100 mM, NaCl 0,2 M, pH 7,0, 8 mM de MgCl_2 , 2 mg/ml BSA (sin ácidos grasos)) y 50 ng/pocillo $\text{PI3K}\gamma$ en la placa previamente recubierta con lípidos y
55 se añadieron compuestos de ensayo 10x en DMSO al 2%. La reacción se inició por adición de 20 μl /pocillo de una mezcla de ATP (ATP 10 μM final; 0,05 μCi /pocillo de $[\gamma\text{-}^{35}\text{P}]\text{ATP}$). Después de la incubación a la temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se terminó por adición de 50 μl /pocillo de una solución de terminación (EDTA 50 mM, pH 8,0). Luego, la placa se lavó dos veces con solución salina tamponada con Tris (TBS, pH 7,4). Se añadió la mezcla de

escintilación MicroScint PS™ (PACKARD) a razón de 100 µl/pocillo, y se realizó un recuento de la radiactividad mediante el uso de un contador de escintilación TopCount™ (PACKARD).

Se calculó el porcentaje de inhibición a cada concentración de compuesto y se determinaron los valores de CI50 a partir de la curva de inhibición.

5 [Ensayo de selectividad para isozima en PI3K]

{Determinación de los valores de CI50 de compuestos en un ensayo de quinasa de PI3Kβ}

10 Los baculovirus recombinantes de PI3Kβ p110β y GST-p85α se obtuvieron del Dr. Katada (Universidad de Tokio). El heterocomplejo de PI3K recombinante de p110β y GST-p85α se co-expresó en células de insecto, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pharmingen, San Diego, CA), y se purificó con una columna de afinidad con glutatión. Se preparó un ensayo de quinasa de PI3Kβ de una forma similar a la que se ha descrito en la parte de [Determinación de valores de CI50 de compuestos en un ensayo de quinasa de PI3Kγ].

[Ensayo de selectividad con otras quinasas]

La selectividad con quinasas de los compuestos se evaluó mediante el uso de unos pocos ensayos de quinasas, tales como el ensayo de quinasa de Syk.

15 {Ensayo de inhibición de tirosina quinasa Syk en cuanto a selectividad}

(1) Preparación de la proteína Syk

20 Un fragmento de ADNc que codifica la fase de lectura abierta de Syk humana se clonó a partir del ARN total de líneas de células B de linfoma de Burkitt humanas, Raji (Colección Americana de Cultivos Tipo), con el uso del procedimiento de RT-PCR. El fragmento de ADNc se insertó en un pAcG2T (Pharmingen, San Diego, CA) para construir un vector de transferencia de baculovirus. Después, el vector, junto con el baculovirus linealizado (BaculoGold™, Pharmingen), se usó para transfectar células Sf21 (Invitrogen San Diego, CA).

Los baculovirus recombinantes generados se clonaron y amplificaron en células Sf21. Las células Sf21 se infectaron con este virus amplificado de título elevado para producir una proteína quimérica de quinasa Syk fusionada con glutatión-S-transferasa (GST).

25 La GST-Syk resultante se purificó con el uso de una columna de glutatión (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se confirmó por SDS-PAGE que la pureza de la proteína era superior al 90%.

(2) Síntesis de un péptido

30 A continuación, se sintetizó un fragmento peptídico de 30 restos que incluía dos restos de tirosina, KISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKW mediante un sintetizador de péptidos. Después, se biotiniló el N-terminal del fragmento para obtener el péptido de bucle de activación (AL) biotinilado.

(3) La medición de la actividad de tirosina quinasa de Syk

35 Todos los reactivos se diluyeron con el tampón de ensayo de quinasa Syk (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, BSA al 0,1%, DTT 1 mM). En primer lugar, se colocó una mezcla (35 µl) que incluía 3,2 µg de GST-Syk y 0,5 µg de AL en cada pocillo en placas de 96 pocillos. Después, se añadieron a cada pocillo 5 µl de un compuesto de ensayo en presencia de dimetil-sulfóxido al 2,5% (DMSO). A esta mezcla se le añadió ATP 300 µM (10 µl) para iniciar la reacción de quinasa. La mezcla de reacción final (50 µl) está constituida por GST-Syk 0,65 nM, AL 3 µM, ATP 30 µM, un compuesto de ensayo, DMSO al 0,25% y un tampón de ensayo de quinasa Syk.

40 La mezcla se incubó durante 1 hora a la temperatura ambiente (TA) y la reacción se terminó mediante la adición de 120 µl de un tampón de terminación (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 10 mM, NaCl 500 mM, BSA al 0,1%). La mezcla se transfirió a placas recubiertas con estreptavidina y se incubó durante 30 minutos a la temperatura ambiente para combinar la biotina-AL con las placas. Después de lavar las placas con una solución salina tamponada con Tris (TBS) (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) que contenía Tween-20 al 0,05% por 3 veces, se añadieron 100 µl de una solución de anticuerpo constituida por Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM, BSA al 1%, 60 ng/ml de un anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina, 4G10 (Upstate Biotechnology), que se había marcado con anterioridad con europio mediante el kit (estuche) de Amersham Pharmacia, y se incubó a la temperatura ambiente durante 60 minutos. Después del lavado, se añadieron 100 µl de una solución intensificadora (Amersham Pharmacia Biotech) y luego se midió la fluorescencia resuelta en el tiempo mediante un contador multi-marcador ARVO (Vallac Oy, Finlandia) a 340 nm para excitación y 615 nm para emisión con 400 ms de retraso y 400 ms de ventana.

50 [Determinación de los valores de CI50 de compuestos en la generación de un superóxido a partir de células mononucleares periféricas humanas]

Se extrajo sangre (100 ml/donante) de voluntarios humanos sanos por punción venosa con jeringas de 50 ml que

5 contenían 50 unidades de heparina. Se retiraron los glóbulos rojos por incubación con dextrano al 1% (p/v = peso/volumen) y glucosa al 0,45% (p/v) durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de la centrifugación a 350 xg durante 10 minutos, el sedimento celular se resuspendió en 10 ml de PBS. La suspensión celular se extendió en capas suavemente en un gradiente de 20 ml de Percoll al 60% y de 20 ml de Percoll al 80% (Amersham Pharmacia Biotech, Suecia) en PBS en un tubo de 50 ml (nº2335-050, Iwaki, Japón). Después de la centrifugación a 400 xg durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se obtuvieron leucocitos polimorfonucleares periféricos (PMN) a partir de la interferencia entre las fases de Percoll al 60% y al 80%. Después de lavar dos veces en PBS, los PMN se suspendieron a una densidad de 10^7 células/ml en una solución salina equilibrada de Hank (HBSS; Nissui, Japón) suplementada con Na-Hepes 10 mM (pH 7,6), BSA al 0,1% y se mantuvo en hielo hasta un uso posterior.

10 Para ensayar la inhibición por compuestos de la generación de superóxido inducida por formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP), se sembraron PMN (2×10^5 células/pocillo) en HBSS, Na-Hepes 10 mM (pH 7,6), BSA al 0,1% en placas negras de fondo transparente de 96 pocillos (Nº de Cat. 3904, Costar) y se trataron previamente con luminol (1 µg/pocillo; Sigma) y con los compuestos de ensayo durante 10 minutos a 37°C. Se preparó el péptido fMLP (Nº de Cat. 4066; Peptide Institute Inc., Japón) en 10 µM en el mismo tampón y se preparó en una placa de polipropileno (Nº de Cat. 3365, Coster). Se midió la quimioluminiscencia (CL) mediante un FDSS-6000 (Hamamatsu Photonics) a lo largo de 15 minutos después de la estimulación con fMLP 1 µM. El porcentaje de inhibición en cada concentración de compuesto se calculó en base al primer máximo de CL a aproximadamente 1 minuto después de la adición de un estímulo y se determinaron los valores de CI50 a partir de la curva de inhibición.

20 Para la estimulación con zimosán opsonizado (OZ) y con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), se suspendió Zimosán A (Sigma) en HBSS a una concentración de 1 mg/ml y se incubó con un suero agrupado humano a un intervalo de concentración final del 9 al 80% a 37°C durante 30 minutos para opsonizar el zimosán, seguido por una centrifugación a 500 xg durante 10 minutos a 4°C. Después, los sedimentos se lavaron dos veces en HBSS y, por último, se resuspendieron en HBSS en una concentración de entre 1 y 10 mg/ml. Se usó zimosán opsonizado (OZ) a razón de 5 mg/ml para la estimulación. El forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) se disolvió inicialmente en una concentración de 0,1 mg/ml en DMSO como una solución madre y se almacenó en estado congelado a -20°C. Se preparó una solución de PMA a partir de la solución madre por dilución adicional en HBSS hasta la concentración de 100 ng/ml. Se sembraron PMN (2×10^5 células/pocillo) en HBSS, Na-Hepes 10 mM (pH 7,6), BSA al 0,1% en una placa blanca de 96 pocillos (Packard) y se trataron previamente con luminol (1 µg/pocillo; Sigma) y con compuestos de ensayo durante 10 minutos a 37°C. Se midió la CL mediante un contador Arvo (Wallac) a 30 minutos después de la estimulación con OZ o PMA. El porcentaje de inhibición a cada concentración de compuestos se calculó y se determinaron los valores de CI50 a partir de la curva de inhibición.

[Determinación de los valores de CI50 de compuestos en la liberación de elastasa a partir de células mononucleares periféricas humanas]

35 Para ensayar la inhibición de la liberación de elastasa por compuestos, se sembraron PMN (5×10^5 células/pocillo) en HBSS suplementado con Na-Hepes 10 mM (pH 7,6), BSA al 0,1% en una placa de 96 pocillos. Las células se trataron previamente con citochalasina B (0,1 µg/pocillo; Nakarai, Japón) y compuestos de ensayo en 90 µl/pocillo durante 10 minutos a 37°C. Las células se estimularon con fMLP 1 µM durante 15 minutos a 37°C. Se recogieron los materiales sobrenadantes (40 µl/pocillo) en una placa negra de 384 pocillos (Packard) para medir la actividad de elastasa. Una reacción de elastasa basada en fluorescencia se inició mediante la adición de 10 µl de Suc-Ala-Ala-Ala-MCA 0,5 mM (Nº de Cat. 3133v; Peptide Institute Inc, Japón) en la placa de 384 pocillos a la temperatura ambiente. La emisión de fluorescencia se midió a 460 nm (λ_{ex} , 360 nm) mediante el uso de un lector de placas de fluorescencia Wallac-Arvo counter (PerkinElmer, Boston, MA) durante 120 minutos. Se determinaron los valores de CI50 de los compuestos a la velocidad inicial de la reacción.

[Determinación de los valores de CI50 de compuestos en un ensayo de quimiotaxis con el uso de PMN humanos]

45 Unos PMN recién preparados ($1,1 \times 10^7$ células/ml) se incubaron con compuestos en una placa de 96 pocillos de polipropileno (Nº de Cat. 3365, Coster) durante 10 minutos en HBSS suplementado con Na-Hepes 10 mM (pH 7,6), BSA al 0,1%. Las células (100 µl) se incubaron con compuestos de ensayo o con un vehículo durante 30 minutos y se transfirieron a una placa de 24 pocillos Multiwell insert (Nº de Cat. 351183; Falcon). Se añadió fMLP (10 nM, 0,5 ml) en la cámara inferior de la placa y se midió la quimiotaxis en un incubador con CO₂ a 37°C durante 1 hora. Se contaron las células migradas usando un FACScan (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Se calculó el porcentaje de inhibición en cada concentración de compuesto y se determinaron los valores de CI50 a partir de la curva de inhibición.

[Determinación de los valores de CI50 de compuestos en un ensayo de quimiotaxis con el uso de transfectantes]

(1) Células

55 Se usaron células L1.2 transformadas con CCR3 humano. Unos transformantes estables de L1.2 que expresaban CCR3 humano se establecieron por electroporación, haciendo referencia a los procedimientos descritos en J. Exp. Med. 183: 2437-2448, 1996. Las células L1.2 transformadas con CCR3 humano se mantuvieron en RPMI-1640 suplementado con FCS al 10%, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 µg/ml de estreptomina y 0,4 mg/ml de Geneticina. Un día antes del ensayo de quimiotaxis, las células se trataron previamente con un medio de cultivo que contenía butirato sódico 5 mM (5×10^5 células/ml) durante 20-24 horas para aumentar la expresión de CCR3.

60 (2) Ensayo de quimiotaxis

Unas células tratadas previamente con butirato se suspendieron en un tampón de quimiotaxis (solución de Hank Nº Cat.

05906 Nissui, HEPES 20 mM pH 7,6, albúmina de suero humano al 0,1% n° Cat. 1887 Sigma) a una densidad celular de $1,1 \times 10^7$ células/ml. Se preincubó una mezcla de 90 μ l de la suspensión celular y de 10 μ l de una solución de los compuestos, diluida con un tampón de quimiotaxis (concentración de 10 veces la concentración final) durante 10 minutos a 37°C. La mezcla de células y compuestos se añadió en la cámara superior de la cámara de quimiotaxis de 24 pocillos (Transwell™, N° de Cat. 3421, Costar, tamaño de poros; 5 μ m). Se añadieron 0,5 ml de solución de eotaxina humana recombinante 10 nM (N° Cat. 23209, Genzyme Techne) diluida con el tampón de quimiotaxis en la cámara inferior de la placa de quimiotaxis. Después, se realizó la quimiotaxis en un incubador con CO₂ a 37°C durante 4 horas. Después de 4 horas de incubación, se contaron las células migradas usando un FACScan (Becton Dickinson). Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto y se determinaron los valores de CI50 a partir de la curva de inhibición.

[Modelo de pleuritis inducida por fMLP en ratón]

Unos ratones hembras BALB/c de siete semanas de edad se dividieron en 3 grupos, un grupo sin tratamiento, un grupo con vehículo y un grupo de tratamiento. Primero, los ratones en el grupo tratado se inyectaron por vía intravenosa con compuestos de la presente invención a dosis variables. Los ratones en el grupo de vehículo se inyectaron con un vehículo que contenía Cremophor EL al 10% (Nacalai Tesque) en solución salina. Tres minutos después del tratamiento, una solución que contenía 1 mg/ratón de fMLP en DMSO al 3,3% en PBS se administró por vía intrapleural en ratones del grupo con vehículo y del grupo tratado. Cuatro horas después de la inyección de fMLP, los ratones se sacrificaron y se recogió el líquido pleural por lavado de la cavidad pleural dos veces con 2 ml de PBS. Se contaron las células totales por mililitro de líquido pleural usando un hemocitómetro. Se determinó la diferenciación celular del líquido pleural por recuento de un mínimo de 200 células de una preparación de portaobjetos Cytospin teñida con Giemsa. Se realizó el análisis estadístico por medio de un ensayo t de Student para datos emparejados o el análisis de la varianza con el ensayo de Dunnett Post, usando GraphPadPRISM para Windows, versión 2.01.

Por razones prácticas, los compuestos se agrupan en algunas clases de actividad, como sigue:

CI50 *in vitro* = A (= o <) 0,1 μ M < B (= o <) 0,5 μ M < C (= o <) 2 μ M < D

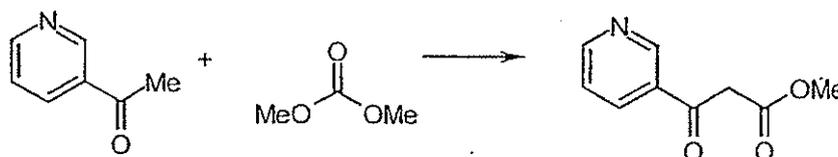
25 Los compuestos de la presente invención también muestran una fuerte actividad en ensayos *in vivo*.

(desc.) en las tablas siguientes representa descomposición.

Ejemplo 1-1:

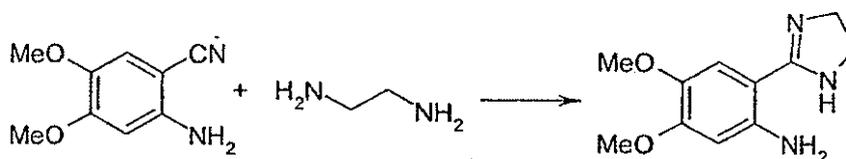
(Z)-2-(8,9-Dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etanol

30 (1) 3-Oxo-3-(3-piridinil)propanoato de metilo



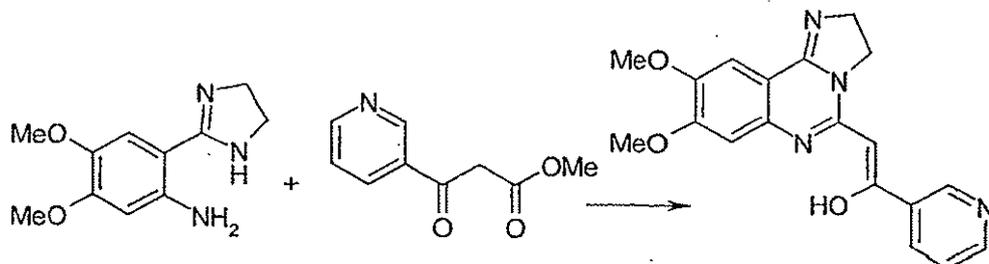
Una solución 0,5 M de hexametildisilaziduro potásico en tolueno (22 ml, 11 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C. A la mezcla fría (-78°C) se le añadió gota a gota una solución de 3-acetilpiridina (1,0 g, 8,26 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a -78°C y después se añadió gota a gota carbonato de dimetilo (1,2 ml, 14,3 mmol). La solución resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1/1), dando 3-oxo-3-(3-piridinil)propanoato de metilo (1,0 g, rendimiento del 68%) en forma de un aceite.

(2) 2-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-4,5-dimetoxianilina:



Se añadió 2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo (5,0 g, 28 mmol) a etilendiamina (7,9 g, 131 mmol) a la temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 40°C y se añadió una cantidad catalítica de pentasulfuro de difósforo (50 mg). La mezcla se calentó a 80-90°C y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4,5-dimetoxianilina (5,1 g, 82%) en forma de un sólido.

(3) (Z)-2-(8,9-Dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol



Una mezcla de 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4,5-dimetoxianilina (0,15 g, 0,68 mmol) y 3-oxo-3(3-piridinil)propanoato de metilo (0,20 g, 1,12 mmol) se agitó a 155°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 25/1), dando (Z)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol (66,9 mg, 28%) en forma de un sólido de color amarillo.

Punto de fusión: 275°C

Espectrometría de masas: 351

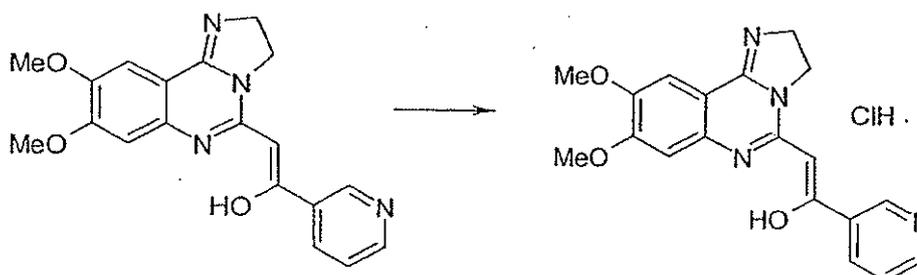
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: C

Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A

RMN de ¹H (500, MHz, DMSO - d₆): δ 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,98 - 4,08 (4H, m), 5,63 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 4,7, 7,8 Hz), 8,27 (1H, dt, J = 1,6, 7,8 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 1,6, 4,7 Hz), 9,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,9 (1H, s a).

20 Ejemplo 1-2:

Hidrocloruro de (Z)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)-etenol



A una solución de (Z)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol (16,8 mg, 0,05 mmol) en dioxano (15 ml) a la temperatura ambiente se le añadió una solución acuosa 6 N de HCl (0,05 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se secó a presión reducida, dando el hidrocloruro de (Z)-2-(8,9-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-1-(3-piridinil)etenol (18,5 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo.

Punto de fusión: >300°C

Espectrometría de masas: 351

Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: C

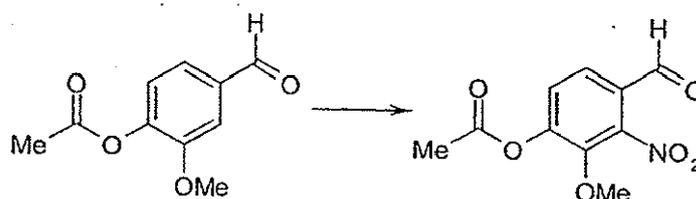
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO - d₆): δ 3,88 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 9,1 Hz), 4,55 (2H, t, J = 9,1 Hz), 6,21 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 4,7, 8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 4,7 Hz), 9,28 (1H, s), 14,9 (1H, s a).

Ejemplo 1-3:

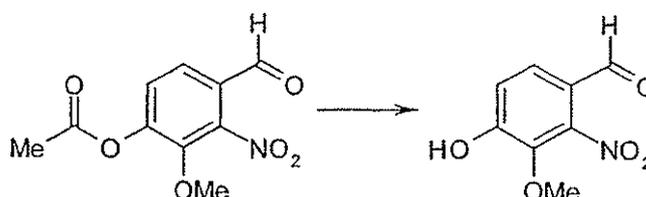
2-[7-Metoxi-8-(metoximetil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol

- (1) Acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo



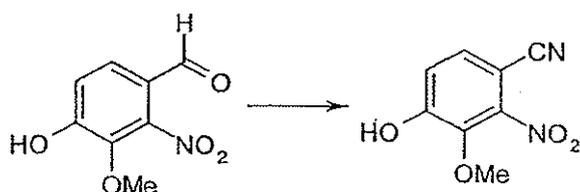
Por el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos 4287341 o el documento J. Chem. Soc. 376 (1948), 5,00 g de acetato de vainillina produjeron 4,54 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 73,6%.
 5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,40 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 9,90 (s, 1H)

- (2) 4-Hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído



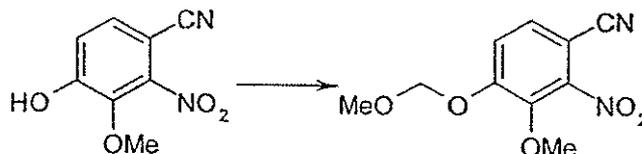
10 Una mezcla de 4,54 g (19,0 mmol) de acetato de 4-formil-2-metoxi-3-nitrofenilo y 5,24 g (37,9 mmol) de carbonato potásico en 40 ml de metanol se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con una solución 1 N de HCl y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con *n*-hexano, dando 3,60 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 96,3%.

- (3) 4-Hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzocitrilo



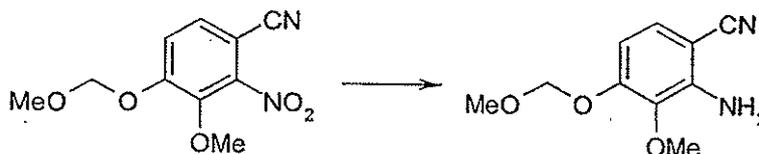
A una mezcla de 14,5 g (73,5 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído en 150 ml de una solución de amoniaco al 28% y 15 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 22,4 g (88,2 mmol) de yodo y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó con una solución 2 N de HCl y se extrajo en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter diisopropílico, dando 12,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento del 84,5%
 20

- (4) 3-Metoxi-4-(metoximetoxi)-2-nitrobenzocitrilo

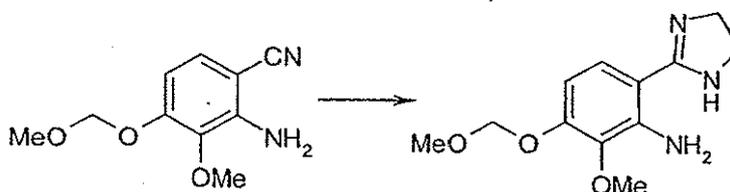


25 Una mezcla de 1,00 g de 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzocitrilo, 0,47 ml (6,18 mmol) de clorometil metil éter y 3,56 g (25,8 mmol) de carbonato potásico en 10 ml de *N,N*-dimetil-formamida se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/EtOAc = 4/1) proporcionó 1,03 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento del 83,5%.

(5) 2-Amino-3-metoxi-4-(metoximetoxi)benzonitrilo

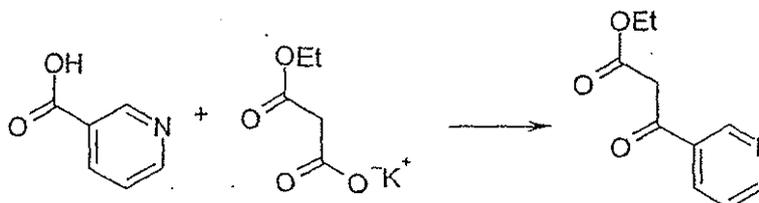


5 A 6,00 g de paladio al 5% sobre carbono activado en una atmósfera de argón se les añadieron 6,00 g (25,2 mmol) de una solución de 3-metoxi-4-(metoximetoxi)-2-nitrobenzonitrilo en 50 ml de etanol, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/EtOAc - 4/1) proporcionó 2,83 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 53,9%.

(6) [6-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]amina

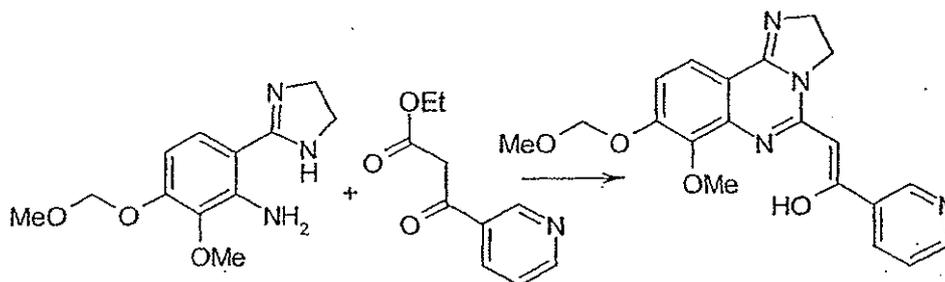
10 Una solución de 475 mg (2,28 mmol) de 2-amino-3-metoxi-4-(metoximetoxi)benzonitrilo y 25,4 mg (0,11 mmol) de pentasulfuro de fósforo en 2,75 g de etilendiamina se agitó a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado se recogió y se lavó con agua, dando 293 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 51,1%.

(7) 3-Oxo-3-(piridin-3-il)propanoato de etilo



15

20 A una suspensión de 5,00 g (40,6 mmol) de ácido nicotínico en 50 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 9,76 g (60,9 mmol) de carbonil-diimidazol a 5°C y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. En un matraz separado, una suspensión de 4,64 g de MgCl₂ (48,7 mmol) y 10,37 g (60,92 mmol) de la sal potásica de malonato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se agitó a 50°C durante 4 horas. A esta suspensión se le añadió la solución de imidazolida mencionada anteriormente a la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano/EtOAc - 2/1) proporcionó 3,89 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento del 49,5%.

(8) 2-[7-Metoxi-8-(metoximetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol

25

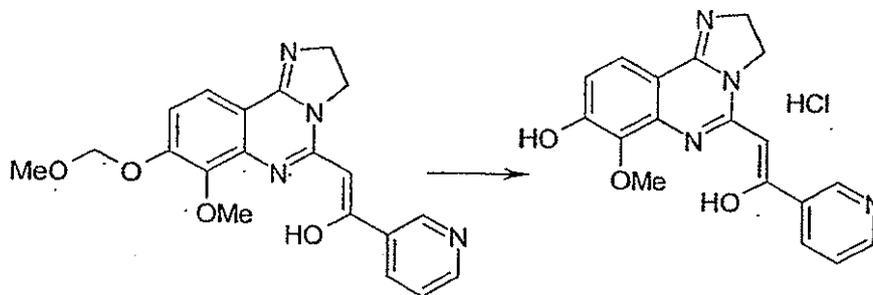
Una solución de 1,31 g (5,20 mmol) de [6-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-amina y 1,00 g (5,20 mmol) de 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato de etilo en 30 ml de tolueno se calentó a reflujo durante una noche. El precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico, dando 1,52 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 76,9%.

- 5 Punto de fusión: 215-216°C
Espectrometría de masas: 381
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*:
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: B

10 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,54 (s, 3H), 3,95 (t, 2H, *J* = 9,5 Hz), 4,08 (s, 3H), 4,22 (t, 2H, *J* = 9,5 Hz), 5,30 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, *J* = 8,0 Hz, 4,9 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,21 (dt, 1H, *J* = 8,0 Hz, 1,7 Hz), 8,67 (dd, 1H, *J* = 4,9 Hz, 1,7 Hz), 9,09 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 13,75 (s, 1H)

Ejemplo 1-4:

Hidrocloreto de 5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-ol



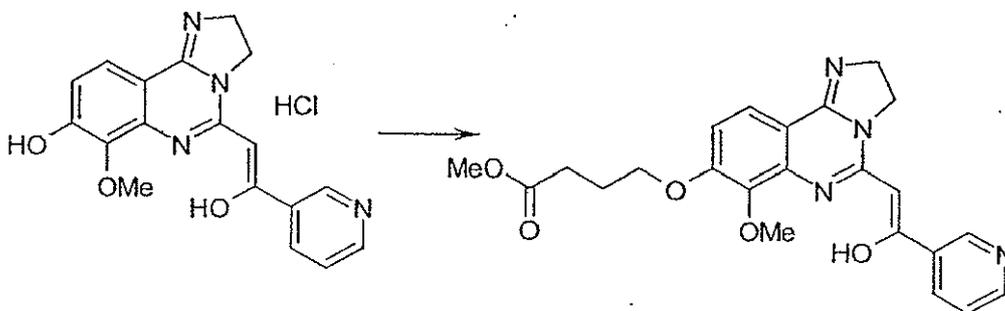
- 15 Una suspensión de 1,52 g (4,00 mmol) de 2-[7-metoxi-8-(metoximetoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol (Ejemplo 1-3) en HCl 4 N en 30 ml de 1,4-dioxano y 0,3 ml de agua se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. El precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico, dando 1,23 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 82,4%

- 20 Punto de fusión: 245°C
Espectrometría de masas: 337
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: C
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A

25 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,97 (s, 3H), 4,22 (dd, 2H, *J* = 12,3 Hz, 9,0 Hz), 4,43 (dd, 2H, *J* = 12,3 Hz, *J* = 9,0 Hz), 6,17 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,71 (dd, 1H, *J* = 7,7 Hz, 4,7 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 8,57 (d a, 1H, *J* = 7,7 Hz), 8,82 (dd, 1H, *J* = 4,7 Hz, 1,4 Hz), 9,34 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 11,79 (s, 1H), 14,60 (s, 1H)

Ejemplo 1-5:

4-[[5-(2-Hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-il]oxi]butanoato de metilo



- 30 Una mezcla de 50,4 mg (0,14 mmol) de hidrocloreto de 5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-8-ol (Ejemplo 1-4), 22,2 mg (0,16 mmol) de clorobutirato de metilo y 186,9 mg (1,35 mmol) de carbonato potásico en 1 ml de *N,N*-dimetil-formamida se agitó a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter dietílico, dando 35,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo. Rendimiento del 59,3%.

Punto de fusión: 199-200°C

Espectrometría de masas: 437

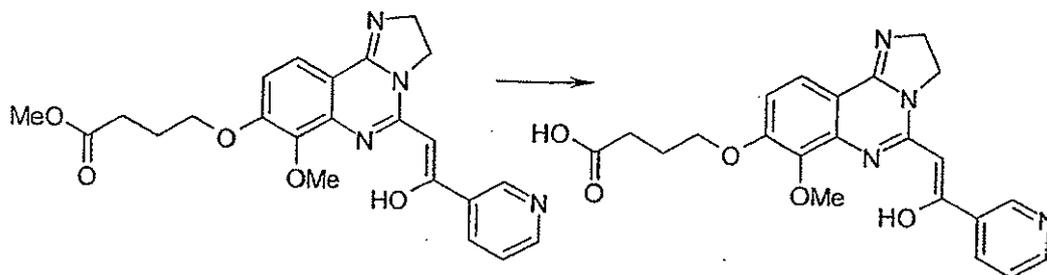
Actividad inhibidora de PI3K- β *in vitro*: C

5 Actividad inhibidora de PI3K- γ *in vitro*: A

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,20 (quint., 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 7,09$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,94 (t, 2H, $J = 9,5$ Hz), 4,06 (s, 3H), 4,15 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 9,5$ Hz), 5,38 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 5,2 Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,21 (dt, $J = 8,2$ Hz, 2,1 Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 9,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H)

Ejemplo 1-6:

10 Ejemplo 3-4; Ácido 4-[[5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il]oxi]butanoico



15 Una solución de 20,0 mg (0,05 mmol) de 4-[[5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il]oxi]butanoato de metilo (Ejemplo 1-5) en 0,1 ml de una solución 1 N de LiOH y 1,0 ml de etanol se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución 1 N de HCl y se concentró al vacío. El residuo se trituró en agua. El precipitado se recogió, dando 10,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 51,7%.

Punto de fusión: 257-258°C

Espectrometría de masas: 423

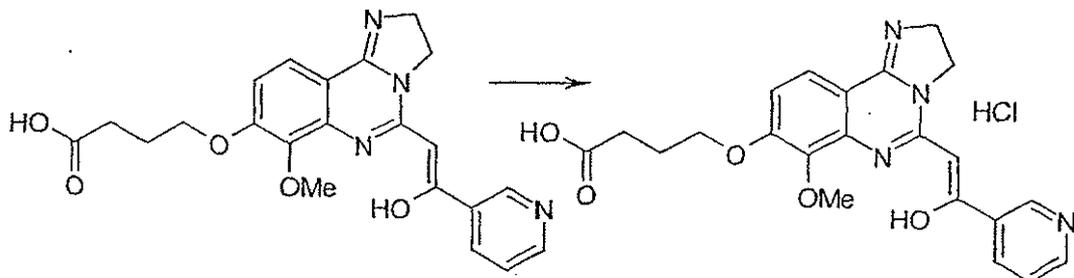
Actividad inhibidora de PI3K- β *in vitro*: B

20 Actividad inhibidora de PI3K- γ *in vitro*: A

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,02 (quint, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,45 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,98 (a, 12H, $J = 8,5$ Hz), 4,06 (a, 12H, $J = 8,5$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 5,67 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, 4,4 Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 9,14 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

25 Ejemplo 1-7:

Hidrocloruro del ácido 4-[[5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il]oxi]-butanoico



30 Una mezcla de 4,0 mg (9,5 micromoles) de ácido 4-[[5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il]oxi]butanoico (Ejemplo 1-6) en HCl 4 N en 2,0 ml de 1,4-dioxano se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. El precipitado se recogió, dando 4,00 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 92,0%.

Punto de fusión: 249-251°C

Espectrometría de masas: 423

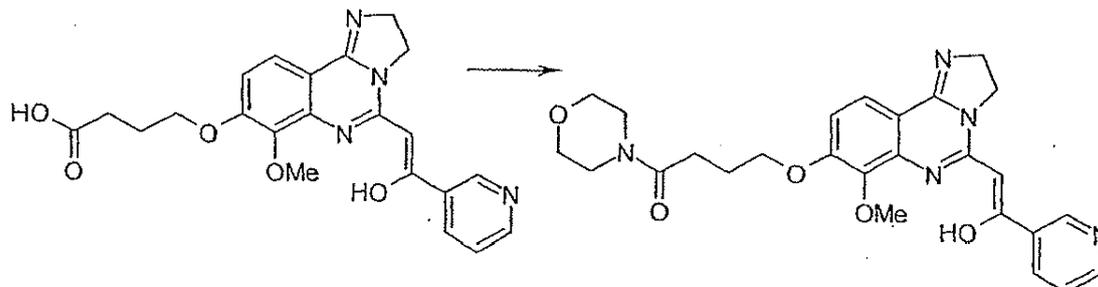
Actividad inhibidora de PI3K- β *in vitro*: B

35 Actividad inhibidora de PI3K- γ *in vitro*: A

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,06 (quint., 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,46 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,01 (s, 3H), 4,24 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz), 4,29 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,45 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,18 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, 5,0 Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 8,56 (d a, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,82 (d a, 1H, $J = 5,0$ Hz), 9,34 (s, 1H), 12,34 (s, 1H), 14,57 (s, 1H)

5 **Ejemplo 1-8:**

2-[7-Metoxi-8-(4-morfolin-4-il-4-oxobutoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]-1-piridin-3-iletlenol



10 A una solución de 20,0 mg (0,044 mmol) de ácido 4-[[5-(2-hidroxi-2-piridin-3-ilvinil)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-il]oxi]butanoico (Ejemplo 1-6), 19,0 mg (0,22 mmol) de morfolina y 0,038 ml (0,22 mmol) de *N,N*-diisopropil-etil-amina en 2,0 ml de *N,N*-dimetil-formamida se le añadieron 34,0 mg (0,065 mmol) de PyBOP (hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio) y se agitó a 80°C durante una noche. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se recogió y se lavó con agua, dando 13,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 60,7%.

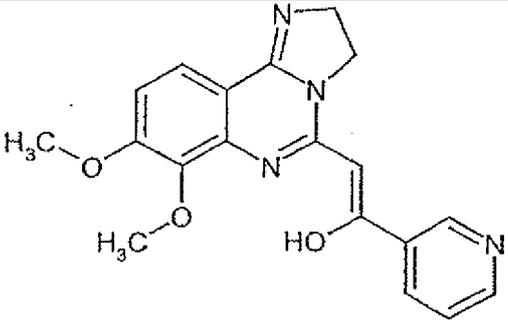
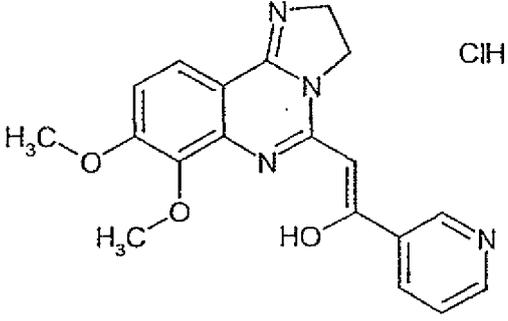
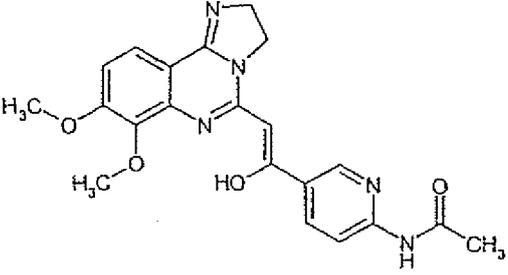
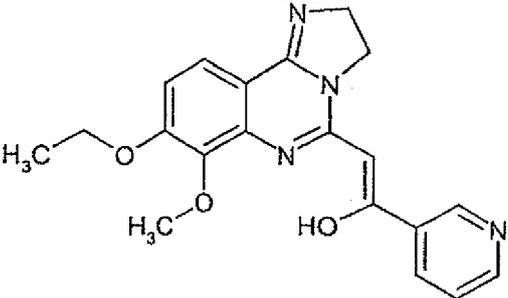
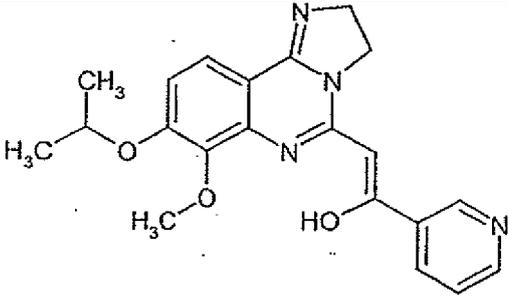
15 Punto de fusión: 234-235°C
Espectrometría de masas: 492
Actividad inhibidora de PI3K- β *in vitro*: B
Actividad inhibidora de PI3K- γ *in vitro*: A

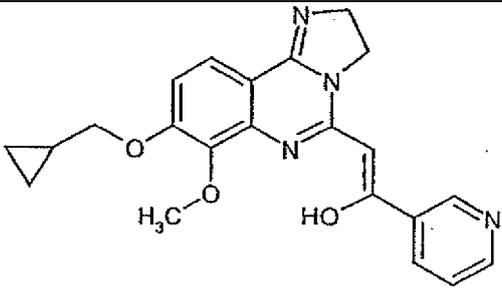
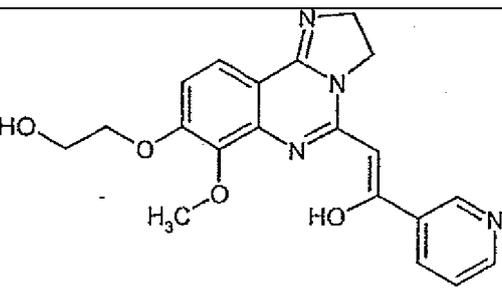
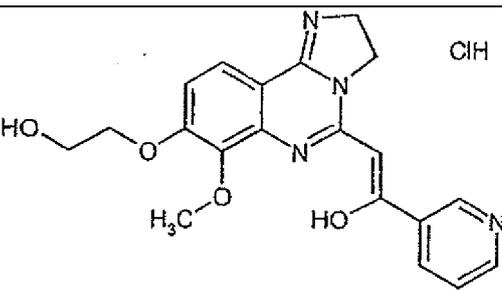
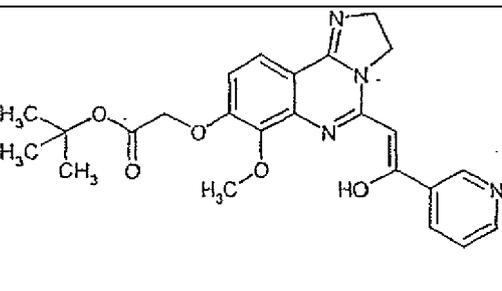
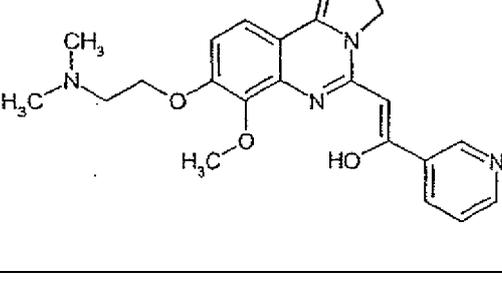
20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,03 (quint., 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,46 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (d a, 2H, $J = 8,2$ Hz), 4,05 (d a, 2H, $J = 8,2$ Hz), 4,15 (t 2H, $J = 6,6$ Hz), 5,66 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, 4,7 Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,29 (d a, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,67 (d a, 1H, $J = 4,7$ Hz), 9,14 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

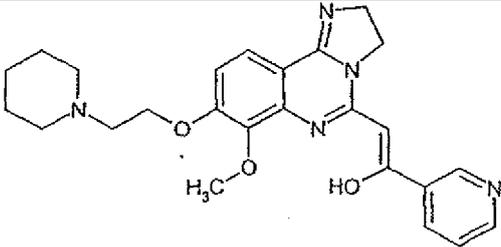
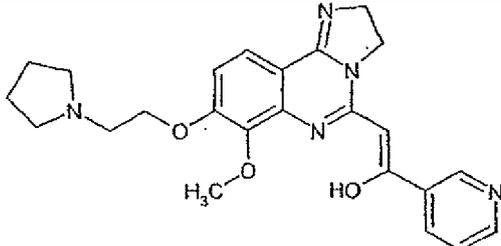
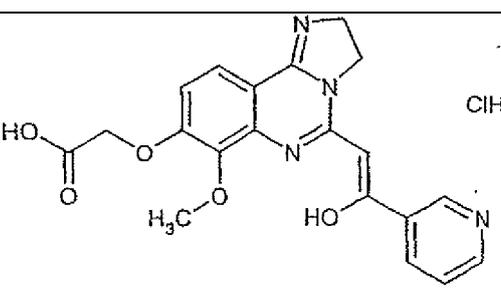
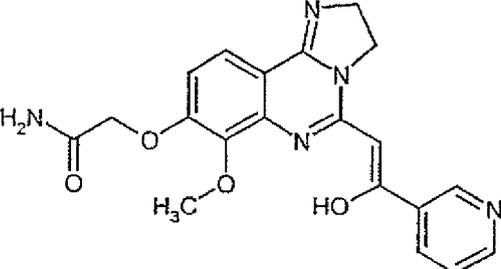
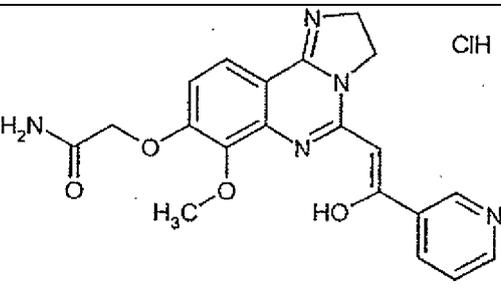
En un procedimiento similar de acuerdo con los Ejemplos 1-1 hasta 1-8 anteriores, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 1-9 hasta 1-210.

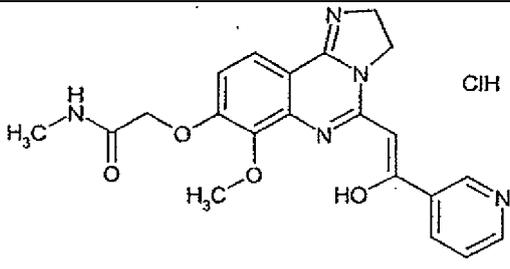
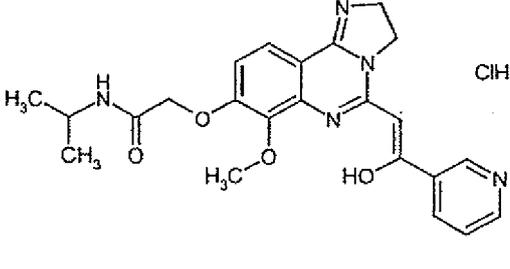
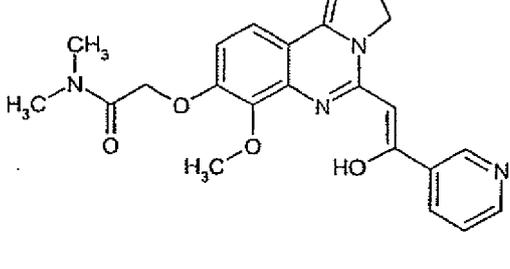
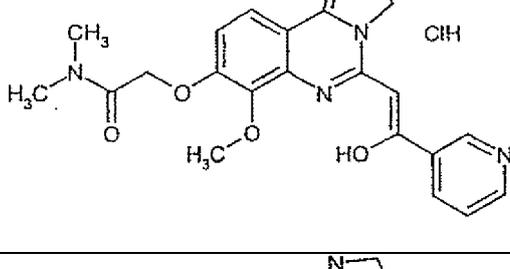
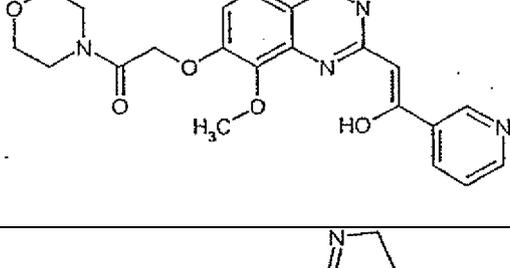
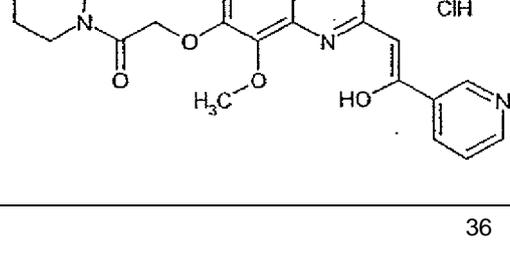
Tabla 1

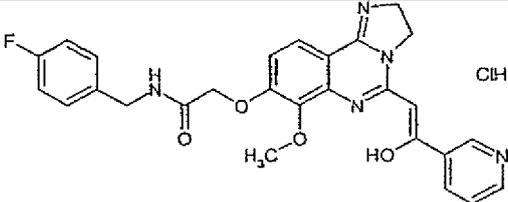
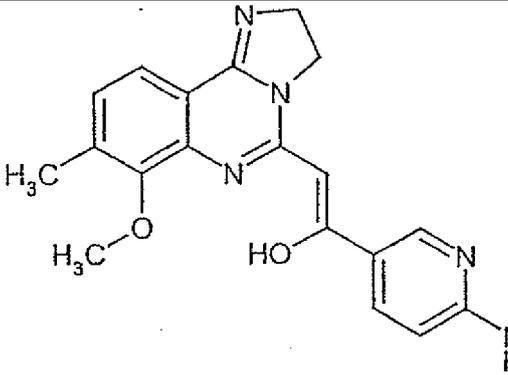
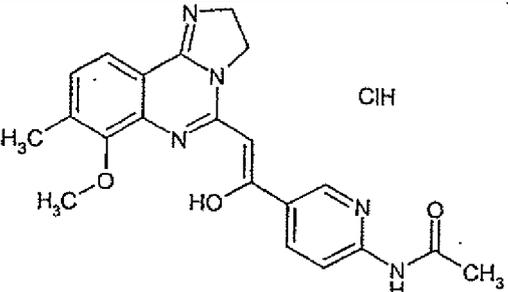
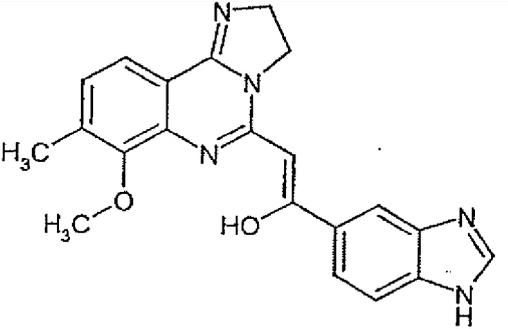
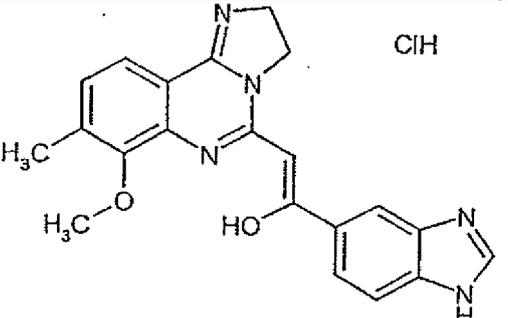
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-9		372,81	337	245 (desc.)	A

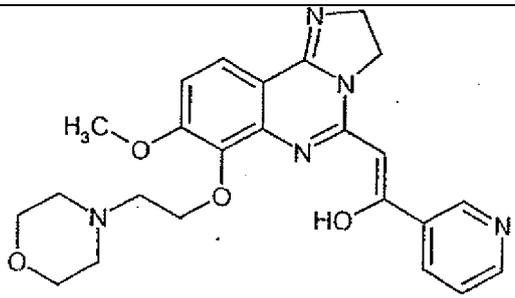
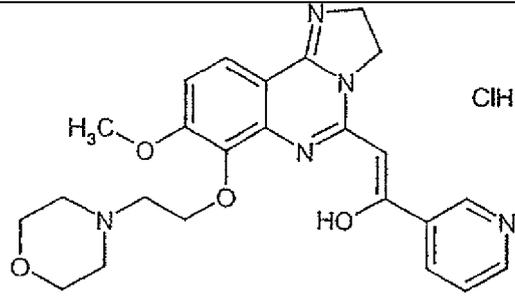
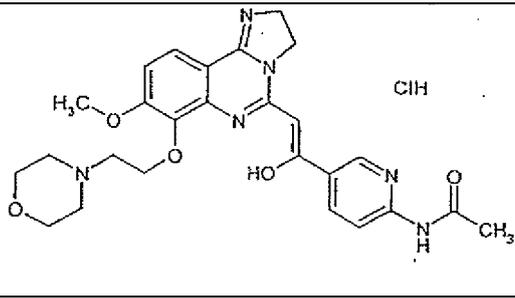
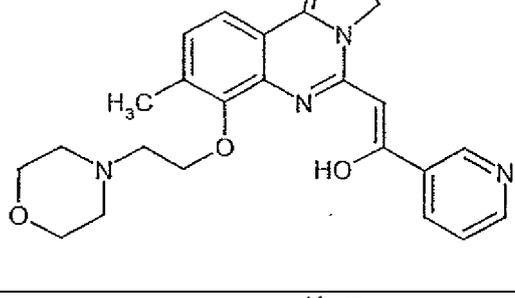
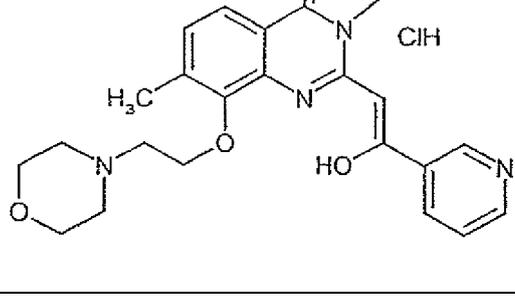
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-10		350,38	351	269-270	A
1-11		386,84	351	249-250	A
1-12		407,43	408	270 (desc.)	A
1-13		364,41	365	267-268	A
1-14		378,43	379	252-253	A

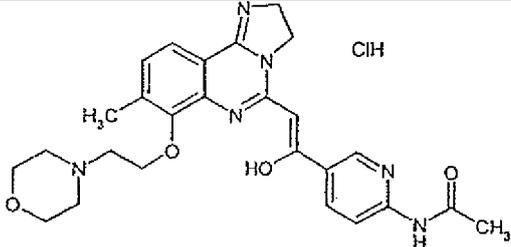
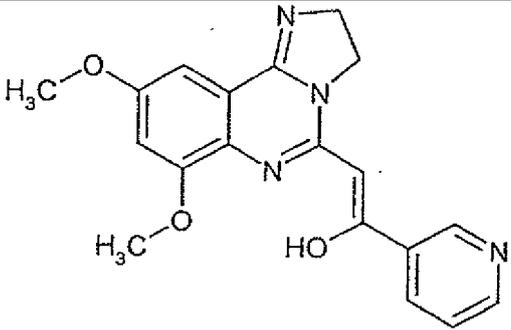
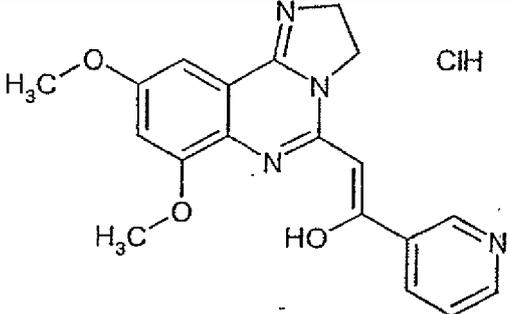
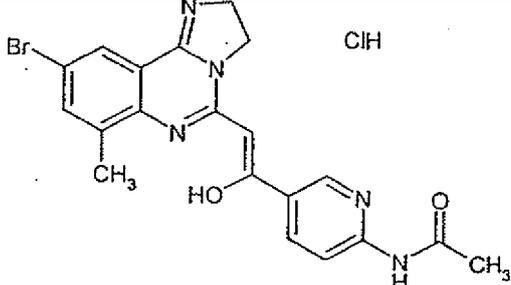
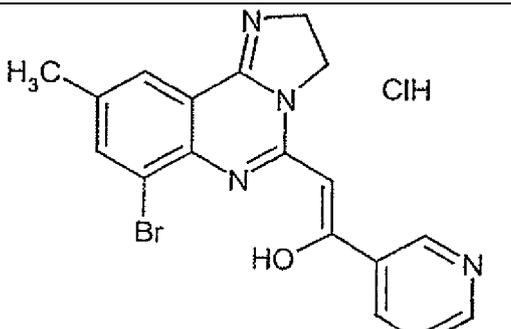
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-15		390,45	391	254 (desc.)	B
1-16		380,41	381	264-265	A
1-17		416,87	381	215 (desc.)	A
1-18		450,50	451	184-186	B
1-19		407,48	408	183-184	B

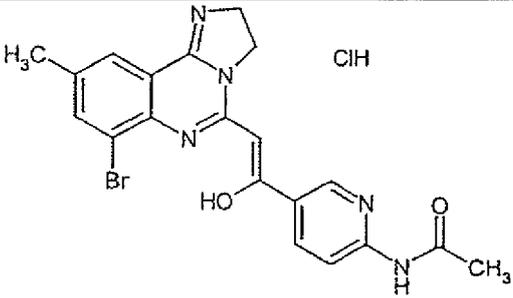
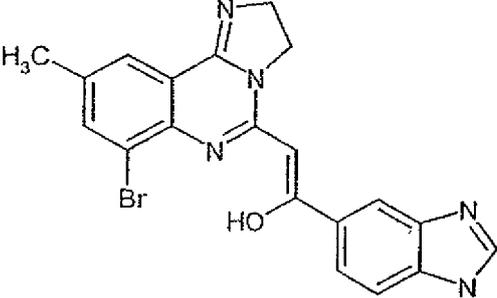
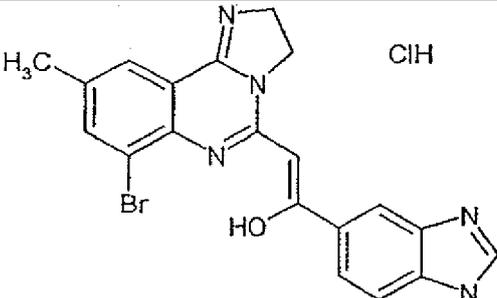
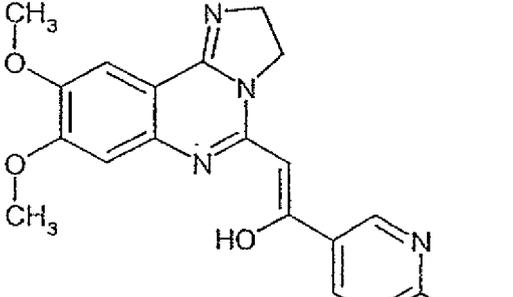
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-20		447,54	448	162-163	B
1-21		433,51	434	204-205	A
1-22		430,85	385	240(desc.)	A
1-23		393,41	394	297-298	A
1-24		429,87	394	235(desc.)	A

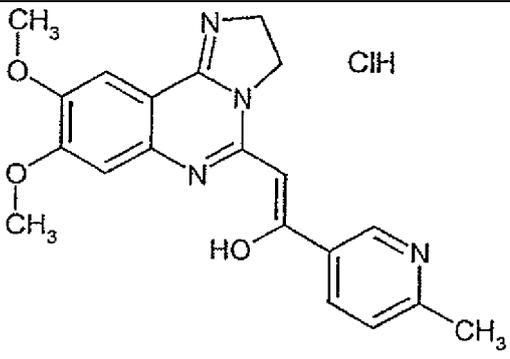
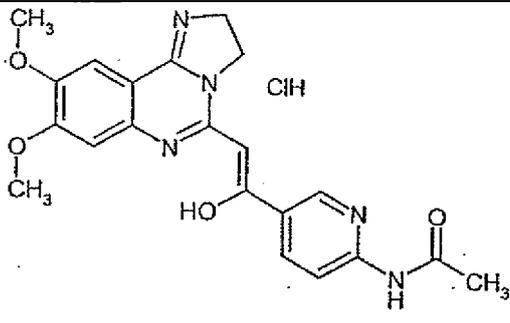
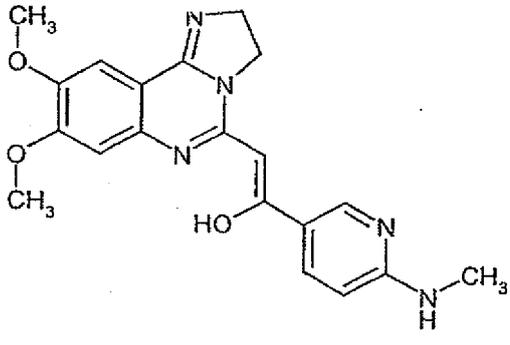
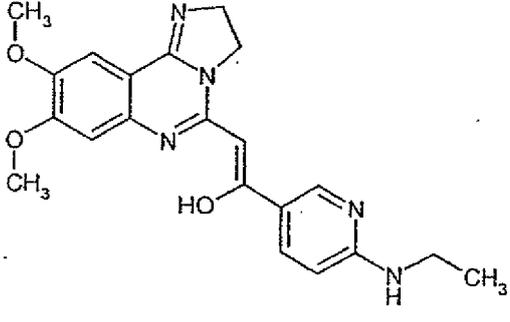
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-25		443,89	408	240(desc.)	A
1-26		471,95	436	245(desc.)	A
1-27		421,46	422	241-242	A
1-28		457,92	422	205(desc.)	A
1-29		463,50	464	234-235	A
1-30		499,96	464	240-241	A

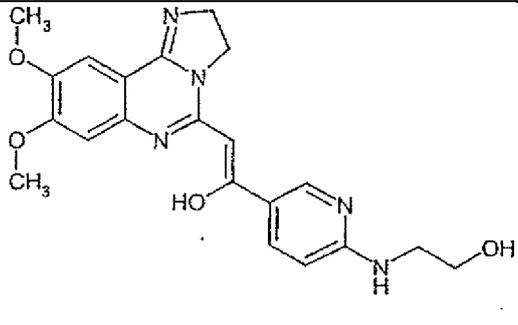
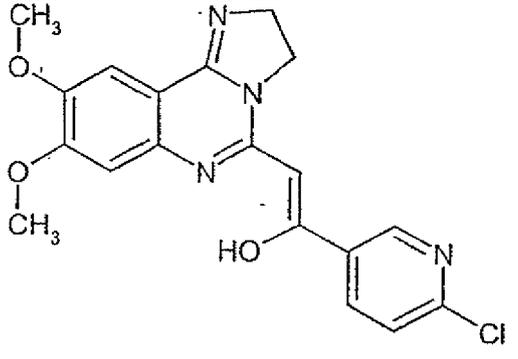
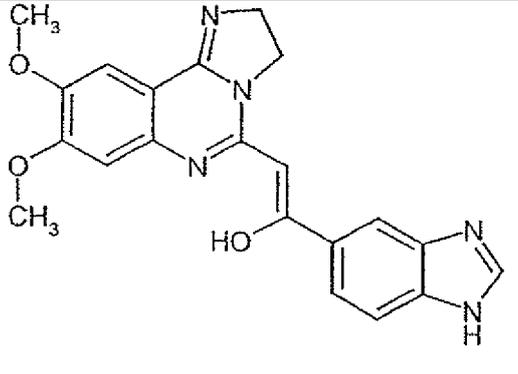
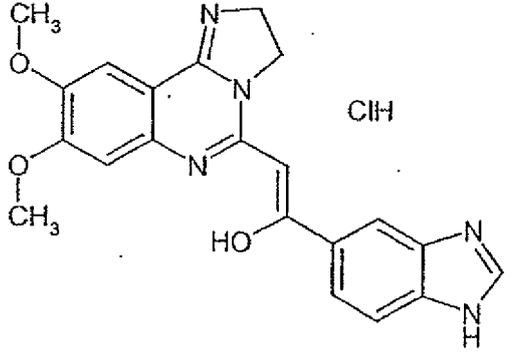
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-31		537,98	502	230-231	B
1-32		391,43	392	>285	A
1-33		427,89	392	273	A
1-34		373,42	374	>285	A
1-35		409,88	374	270	A

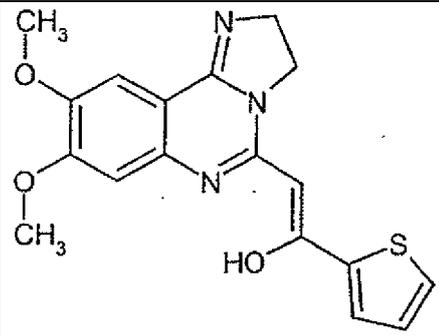
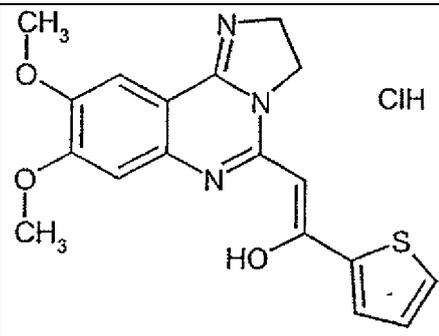
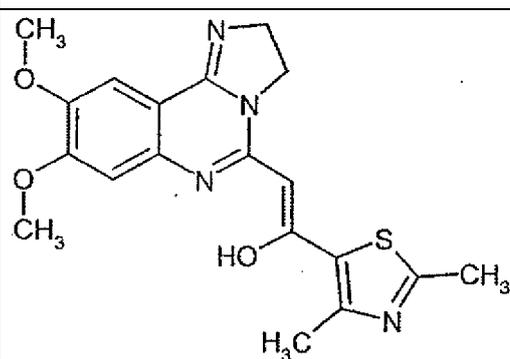
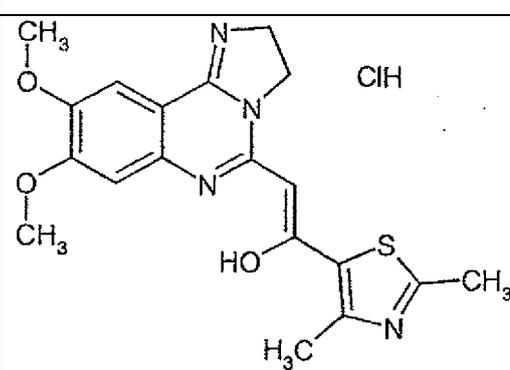
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-36		449,51	450	197	A
1-37		485,97	450	215	A
1-38		543,03	507	260	A
1-39		433,51	434	217	B
1-40		469,98	434	256(desc.)	B

Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-41		527,03	491	271	A
1-42		350,38	351	218	A
1-43		386,84	351	290(desc.)	A
1-44		476,76	442, 440	>290	B
1-45		419,71	385, 383	>290	B

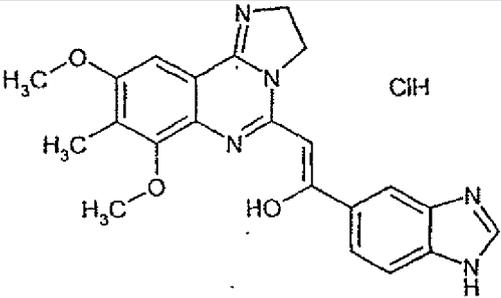
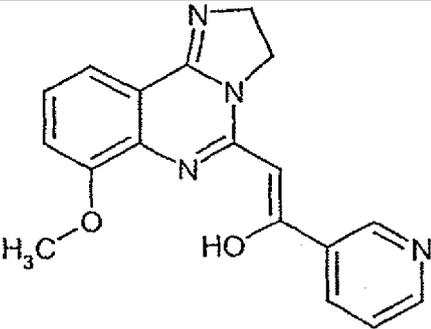
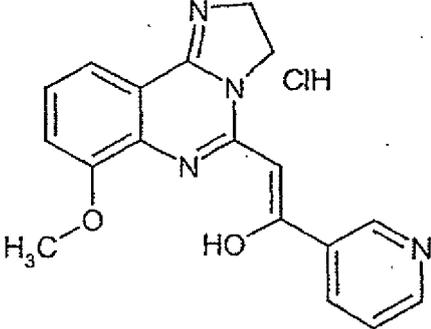
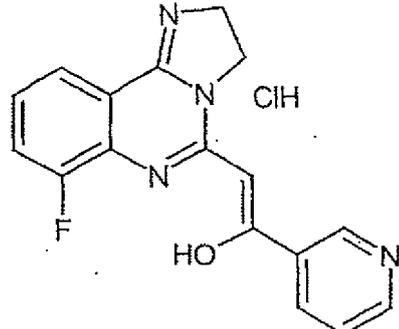
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-46	 <p>ClH</p>	476,76	442, 440	>285	A
1-47		422,29	424, 422	>285	B
1-48	 <p>ClH</p>	458,75	424, 422	>285	B
1-49		364,41	365	200-204	A

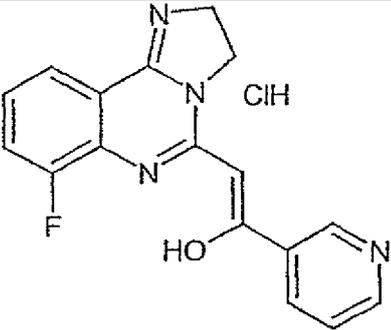
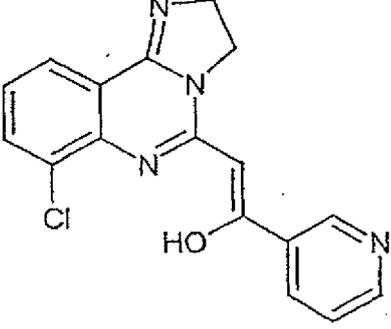
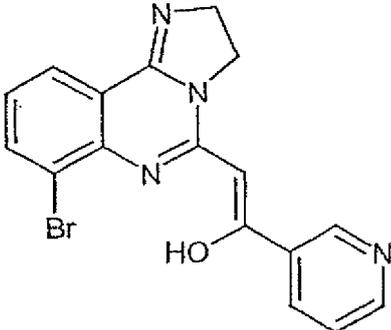
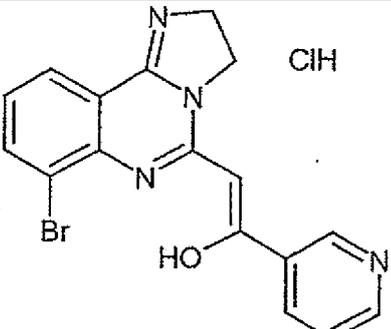
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-50		400,87	365	260(desc.)	B
1-51		443,89	408	275-280	B
1-52		379,42	380	321-325	B
1-53		393,45	394	195-198	B

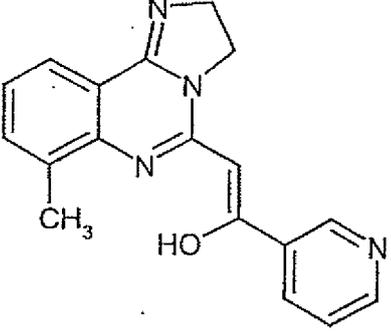
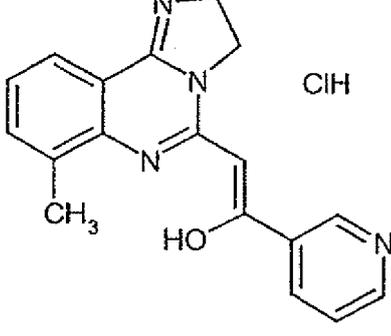
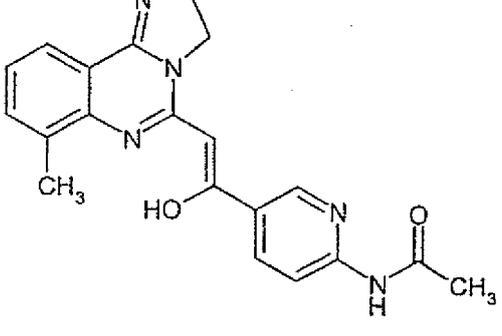
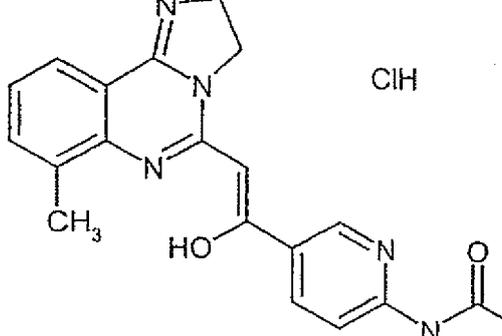
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-54		409,45	410	207	B
1-55		384,83	385	283	B
1-56		389,42	390	212-215	A
1-57		425,88	390	240(desc.)	A

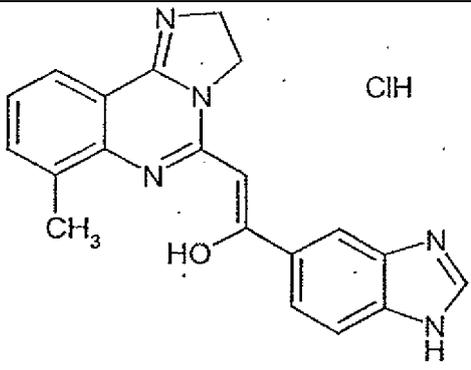
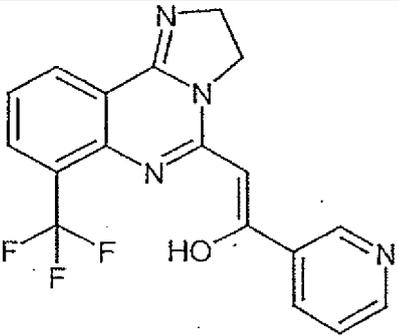
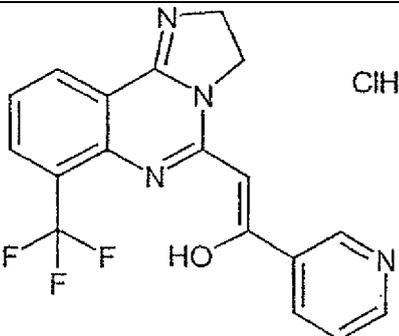
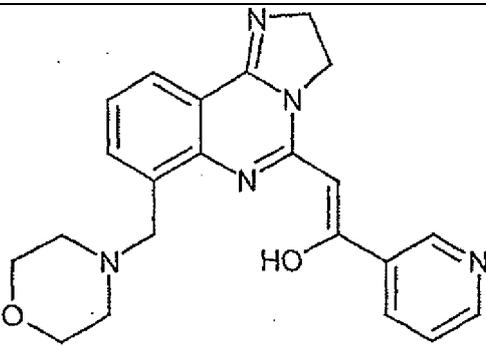
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-58		355,42	356	250	B
1-59		391,88	356	266-268	B
1-60		384,46	385	292	A
1-61		420,92	385	268-271	A

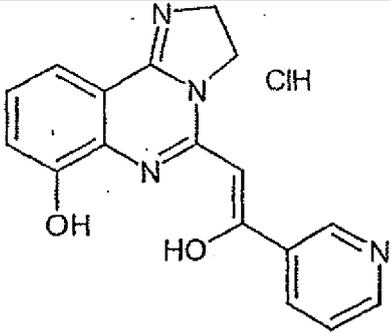
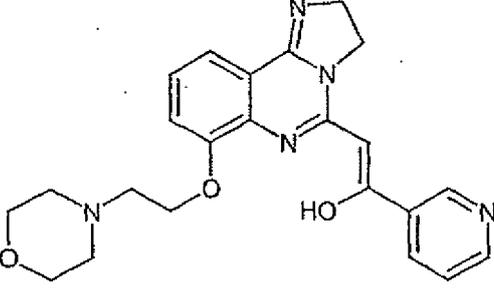
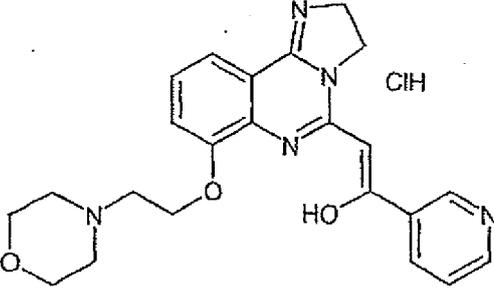
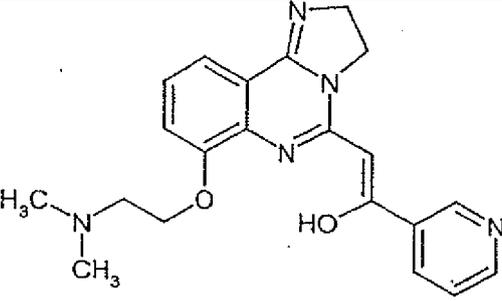
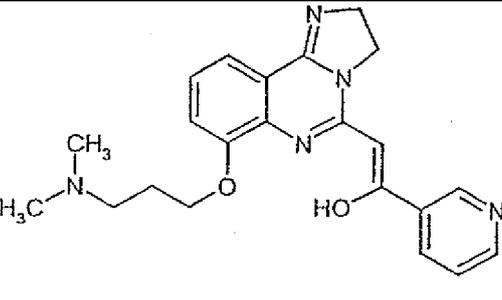
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-62		364,41	365	278	A
1-63		400,87	365	285	A
1-64		421,46	422	>285	A
1-65		457,92	422	>285	A
1-66		403,44	404	280	B

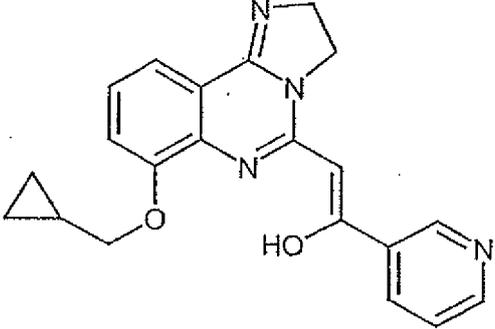
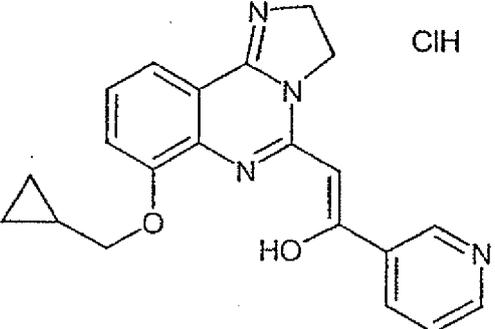
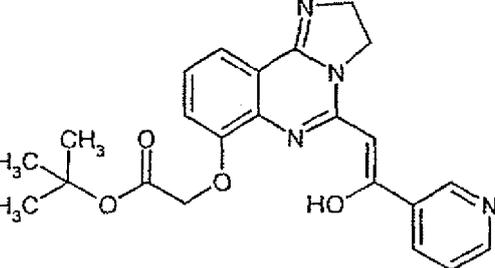
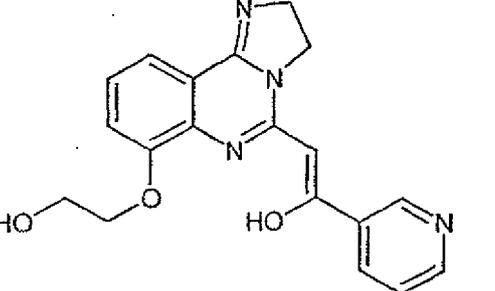
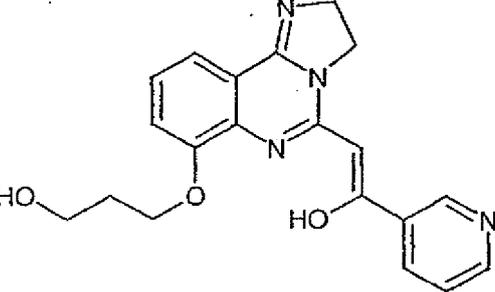
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-67		439,91	404	>285	B
1-68		320,35	321	275	A
1-69		356,81	321	285	A
1-70		308,32	309	218	A

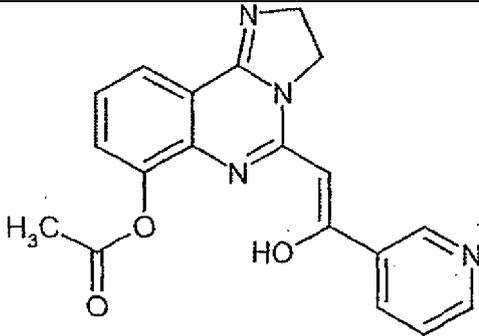
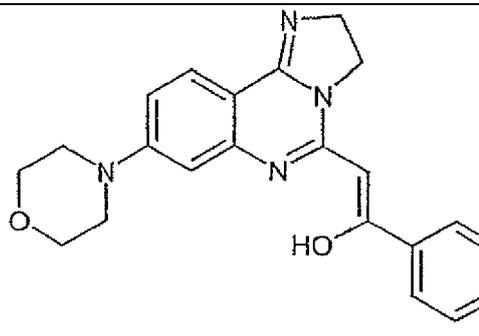
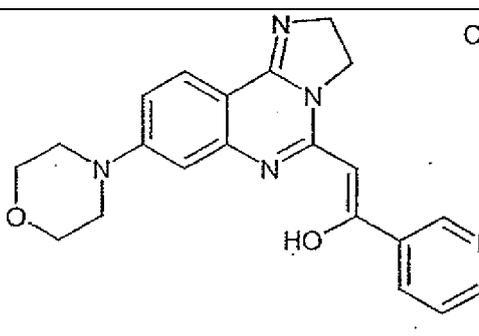
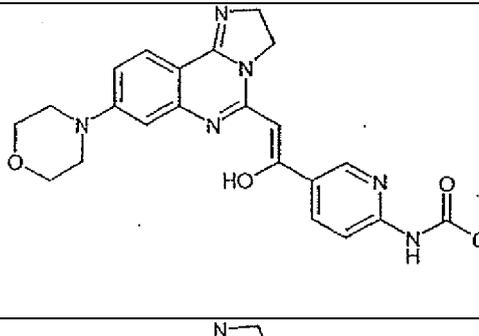
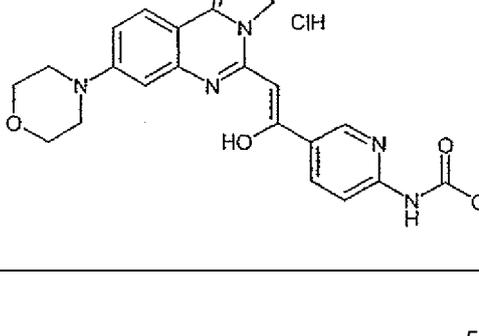
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-71		344,78	309	303	B
1-72		324,77	325	210(desc.)	B
1-73		369,22	371, 369	120(desc.)	B
1-74		405,68	371, 369	246	B

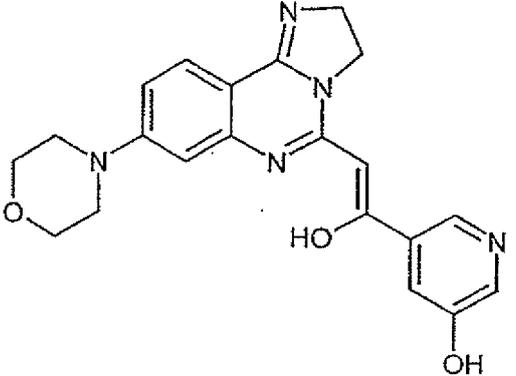
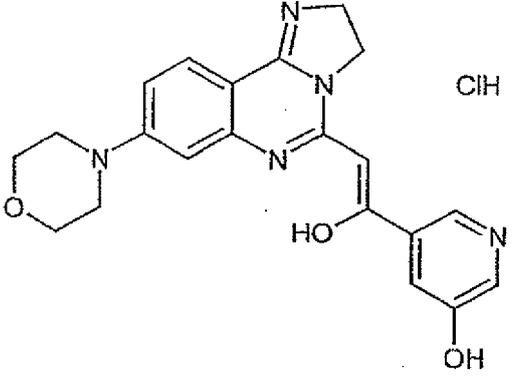
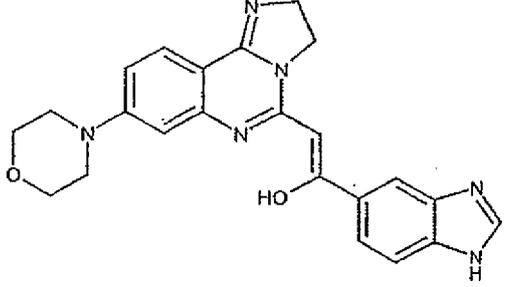
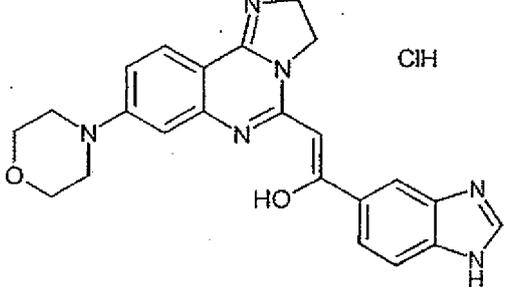
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-75	 <p>Chemical structure of 1-(4-methylphenyl)-2-(2-(4-pyridyl)but-3-en-2-yl)imidazole. It features a central imidazole ring substituted with a 4-methylphenyl group and a 2-(4-pyridyl)but-3-en-2-yl group.</p>	304,35	305	248	B
1-76	 <p>Chemical structure of 1-(4-methylphenyl)-2-(2-(4-pyridyl)but-3-en-2-yl)imidazole hydrochloride. The structure is identical to the previous entry but includes a hydrochloride counterion (ClH).</p>	340,82	305	>290	B
1-77	 <p>Chemical structure of 1-(4-methylphenyl)-2-(2-(4-(acetamido)pyridin-2-yl)but-3-en-2-yl)imidazole. It features a central imidazole ring substituted with a 4-methylphenyl group and a 2-(4-(acetamido)pyridin-2-yl)but-3-en-2-yl group.</p>	361,41	362	>285	A
1-78	 <p>Chemical structure of 1-(4-methylphenyl)-2-(2-(4-(acetamido)pyridin-2-yl)but-3-en-2-yl)imidazole hydrochloride. The structure is identical to the previous entry but includes a hydrochloride counterion (ClH).</p>	397,87	362	>285	A

Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-79	 <p>ClH</p>	379,85	344	>285	A
1-80		358,33	359	275	B
1-81	 <p>ClH</p>	394,79	359	>290	B
1-82		389,46	390	198-202(desc.)	B

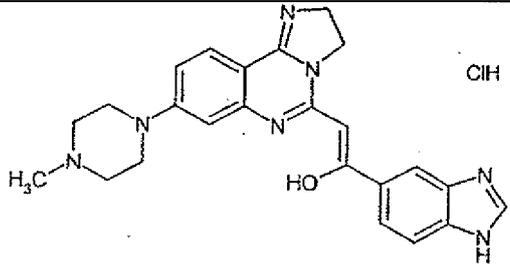
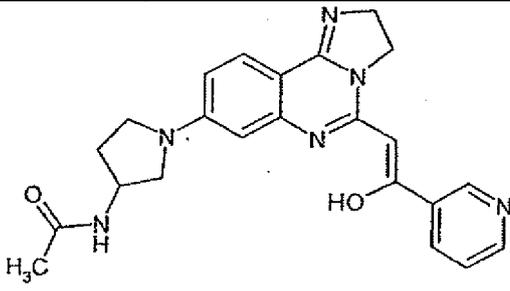
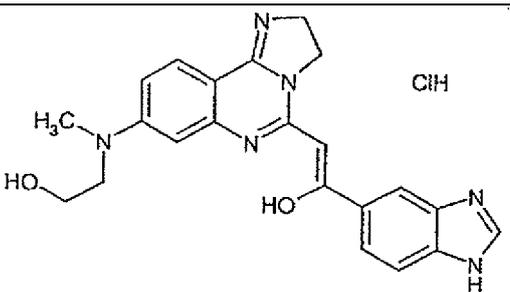
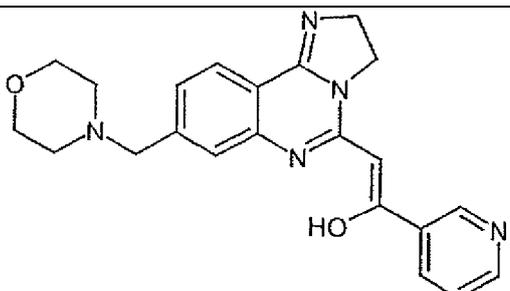
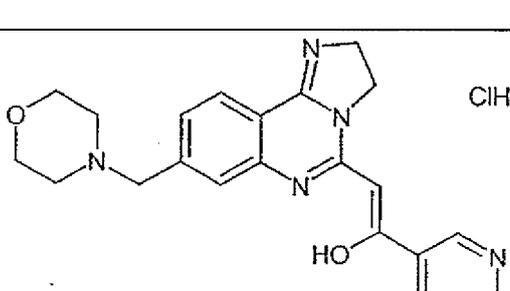
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-83		342,79	307	>250	B
1-84		419,49	420	195-196	B
1-85		455,95	420	261-262	B
1-86		377,45	378	186-187	B
1-87		391,48	392	235(desc.)	B

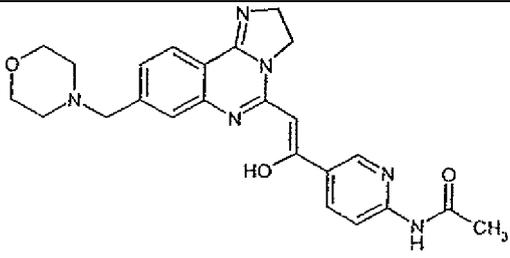
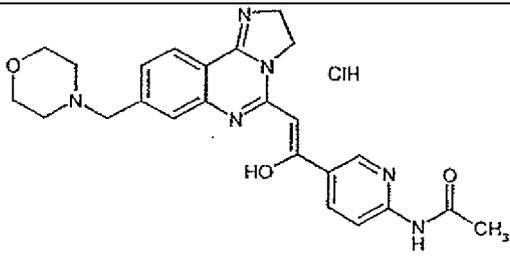
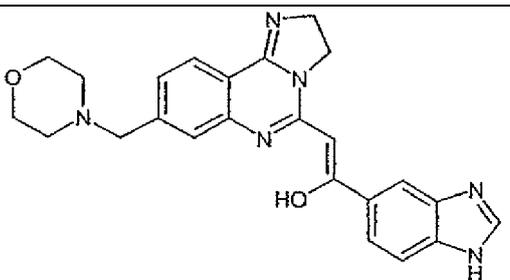
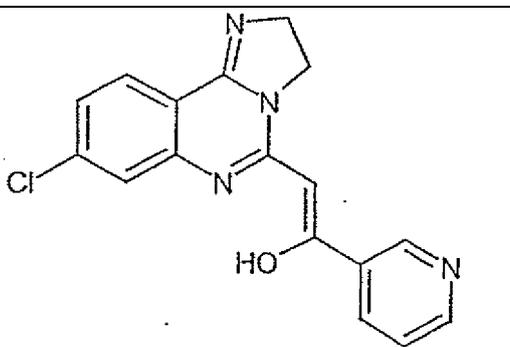
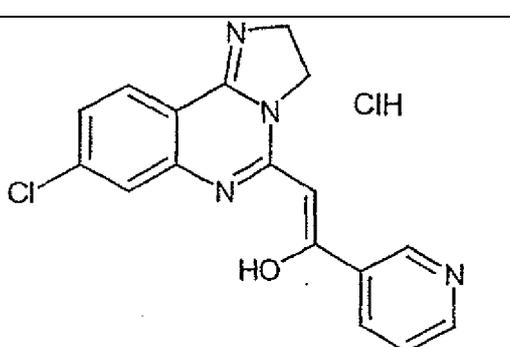
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-88		360,42	361	203(desc.)	B
1-89		396,88	361	>300	B
1-90		420,47	421	222-223	A
1-91		350,38	351	211-212	B
1-92		364,41	365	203-205	A

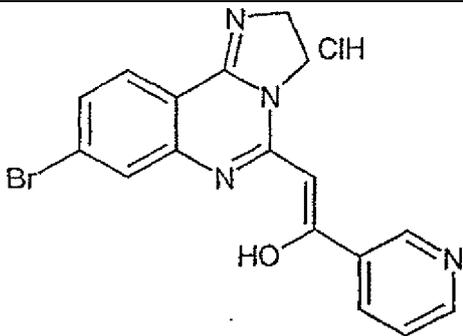
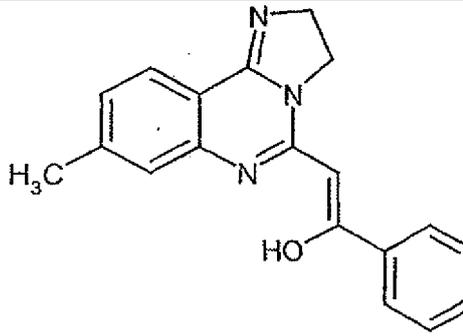
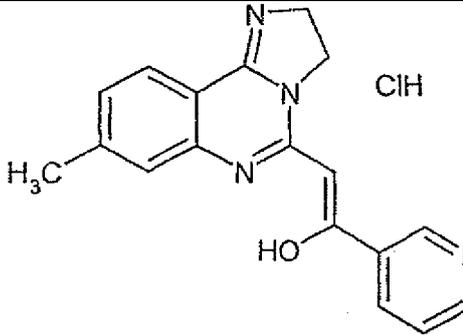
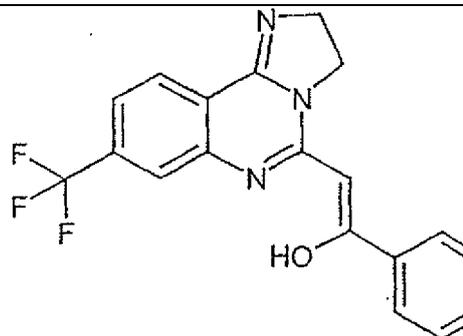
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-93		348,36	349	225-226	B
1-94		375,43	376	282	B
1-95		411,89	376	>300	B
1-96		432,49	433	269(desc.)	A
1-97		468,95	433	246	A

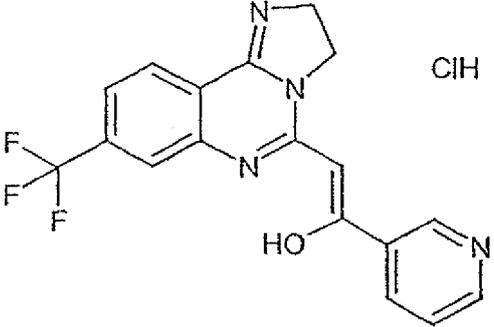
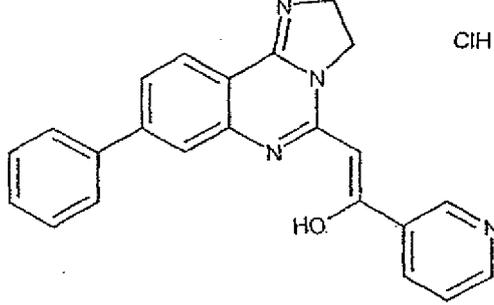
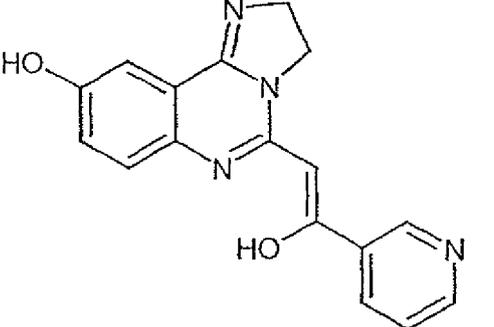
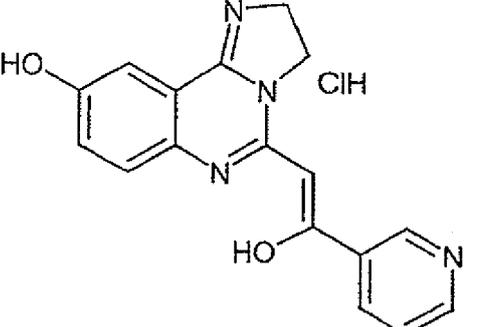
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-98		391,43	392	337(desc.)	A
1-99		427,89	392	312(desc.)	A
1-100		414,47	415	232	A
1-101		450,93	415	286(desc.)	A

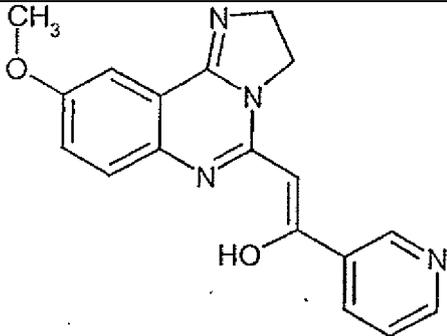
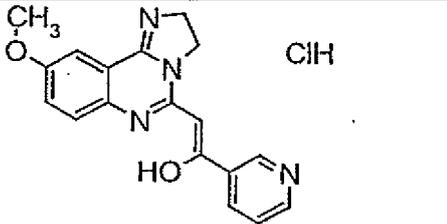
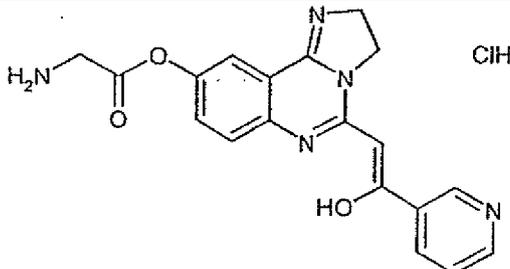
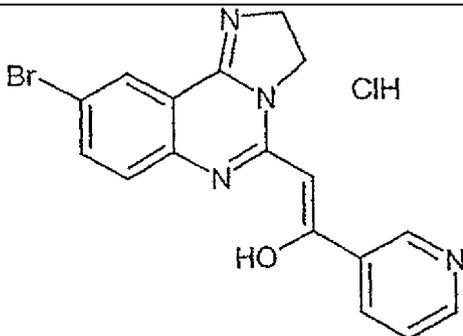
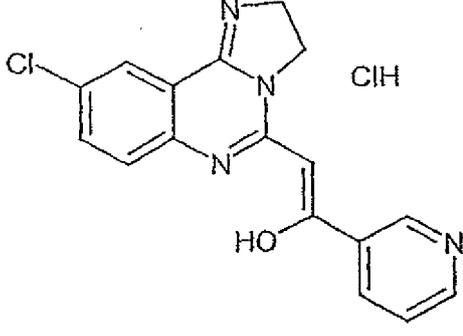
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-102		482,97	447	238(desc.)	B
1-103		501,04	466	257	B
1-104		424,94	389	288	B
1-105		445,53	446	292(desc.)	B
1-106		481,99	446	280(desc.)	B
1-107		427,51	428	207	A

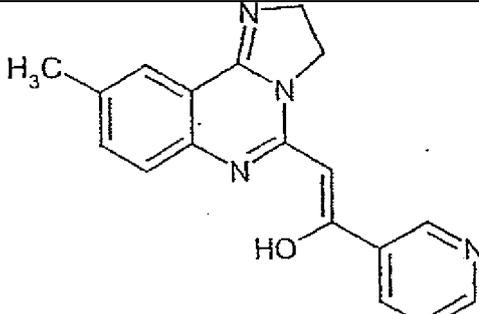
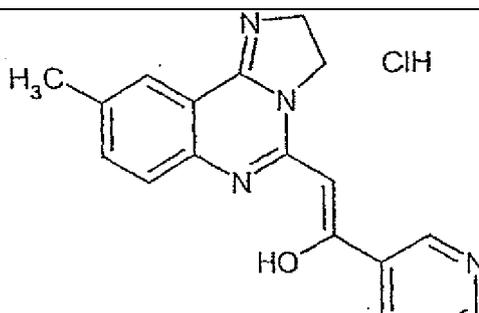
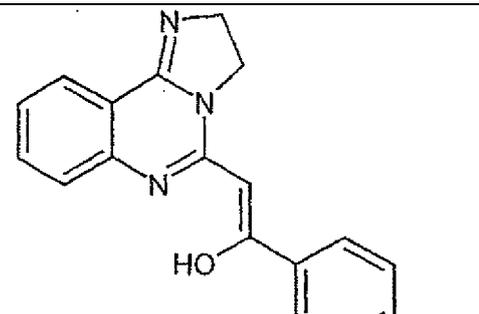
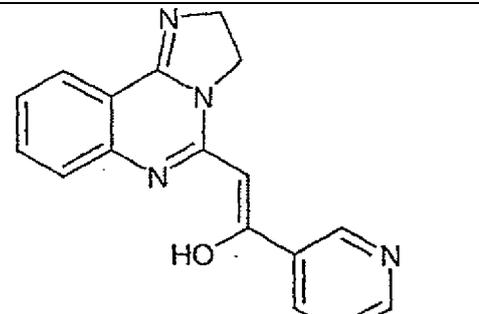
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-108	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc3c(c2)n4cnc34/C=C/C5=CC=CN=C5</chem> ClH	463,97	428	>300	B
1-109	 <chem>CC(=O)N1CCN1c2ccc3c(c2)n4cnc34/C=C/C5=CC=NC=C5</chem>	416,49	416		A
1-110	 <chem>CCN1CCN(C1)c2ccc3c(c2)n4cnc34/C=C/C5=CC=CN=C5</chem> ClH	438,92	403	231(desc.)	B
1-111	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc3c(c2)n4cnc34/C=C/C5=CC=NC=C5</chem>	389,46	390	204	B
1-112	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc3c(c2)n4cnc34/C=C/C5=CC=NC=C5</chem> ClH	425,92	390	242	B

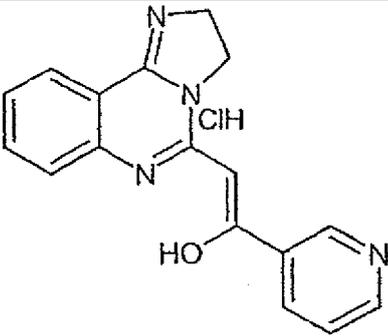
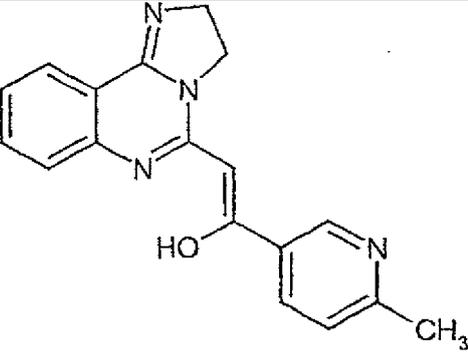
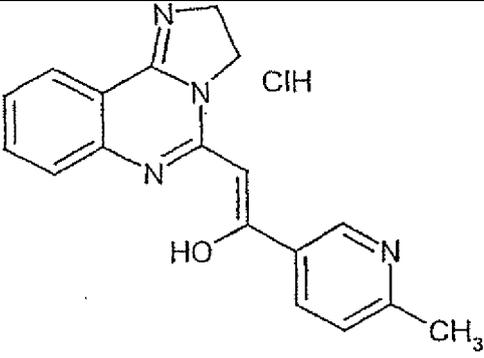
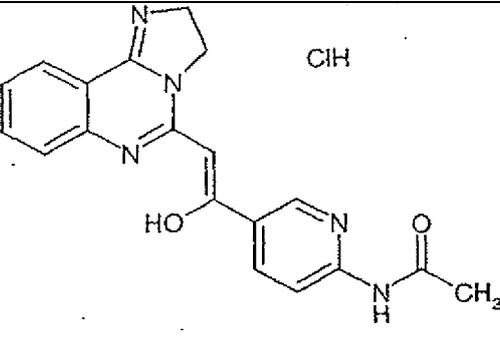
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-113		446,51	447	245	B
1-114		482,97	447	260	B
1-115		428,50	429	219	B
1-116		324,77	325	226	B
1-117		361,23	326	280(desc.)	B

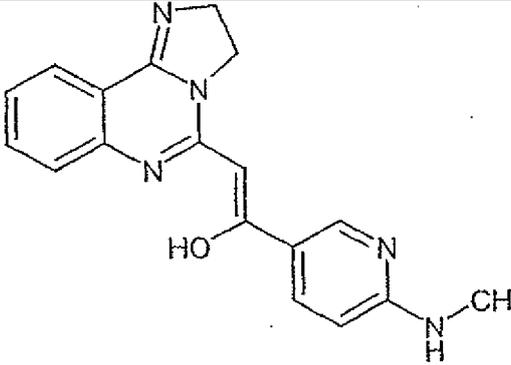
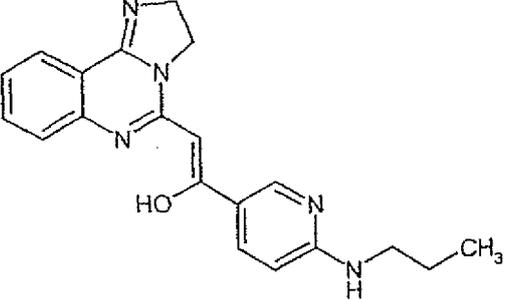
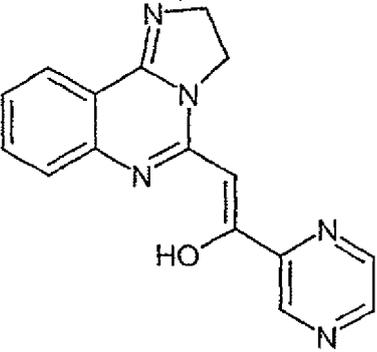
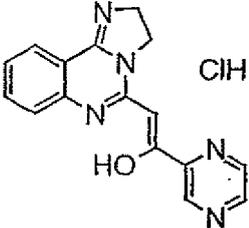
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-118		405,68	371, 369	233	B
1-119		304,35	305	224	B
1-120		340,82	305	>330	B
1-121		358,33	359	264	C

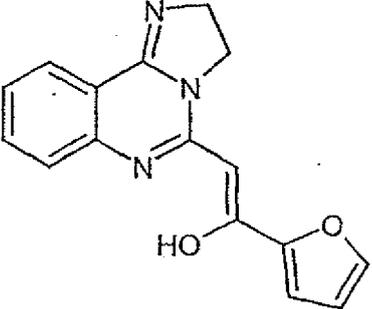
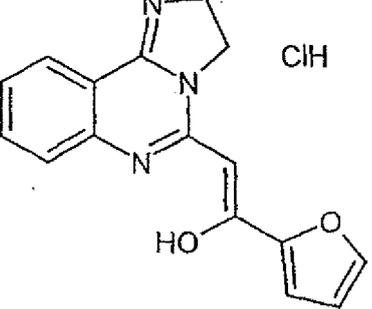
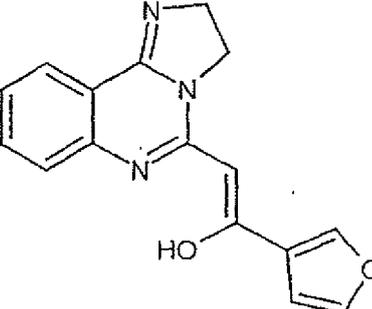
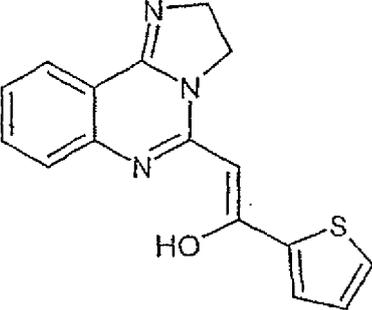
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-122		394,79	359	321	B
1-123		402,89	367	>300	B
1-124		306,33	307	302-303	B
1-125		342,79	307	>300	A

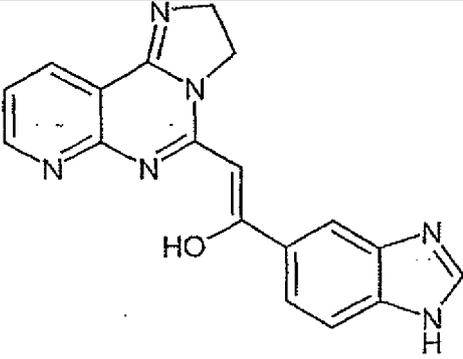
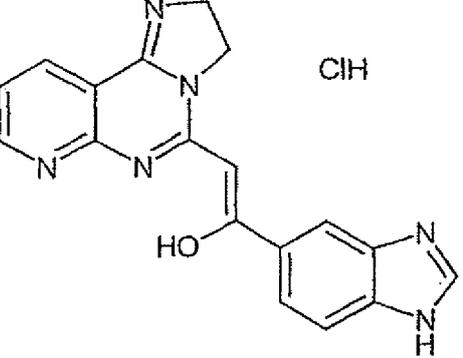
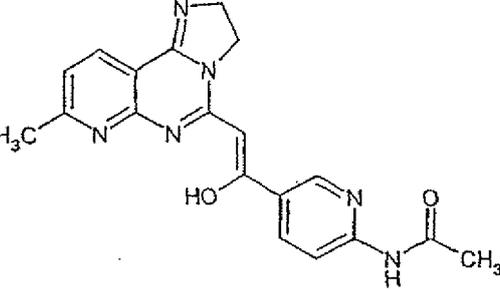
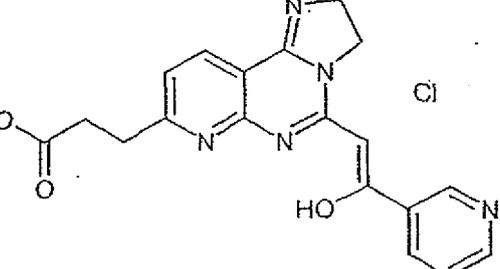
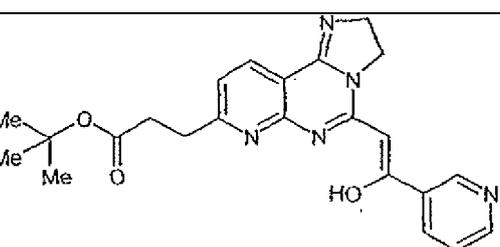
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-126		320,35	321	199	B
1-127		356,81	321	>300	B
1-128		399,84	364	>300	A
1-129		405,68	371, 369	>330	B
1-130		361,23	326	>330	B

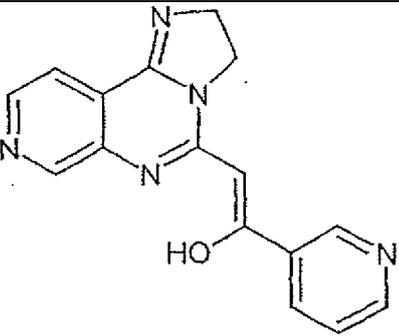
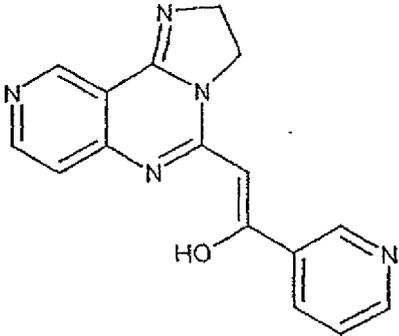
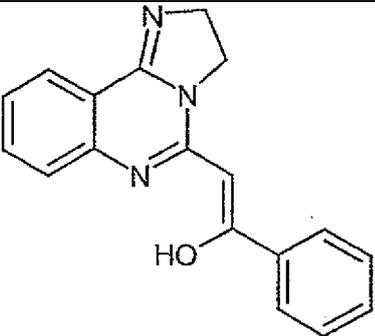
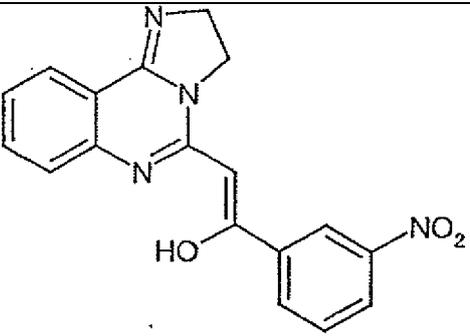
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-131	 <p>Chemical structure showing a 1H-imidazole ring system fused to a benzene ring with a methyl group (H₃C) at the 4-position. The imidazole ring is substituted at the 2-position with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) and a pyridin-2-ylmethyl group (-CH₂pyridin-2-yl).</p>	304,35	305	212	B
1-132	 <p>Chemical structure showing a 1H-imidazole ring system fused to a benzene ring with a methyl group (H₃C) at the 4-position. The imidazole ring is substituted at the 2-position with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) and a pyridin-2-ylmethyl group (-CH₂pyridin-2-yl). The structure is labeled with ClH.</p>	340,82	305	>290	B
1-133	 <p>Chemical structure showing a 1H-imidazole ring system fused to a benzene ring. The imidazole ring is substituted at the 2-position with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) and a 4-acetamidophenylmethyl group (-CH₂-(p-phenylene)-NH-C(=O)CH₃).</p>	346,39	347	>300	B
1-134	 <p>Chemical structure showing a 1H-imidazole ring system fused to a benzene ring. The imidazole ring is substituted at the 2-position with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) and a pyridin-2-ylmethyl group (-CH₂pyridin-2-yl).</p>	290,33	291	202	B

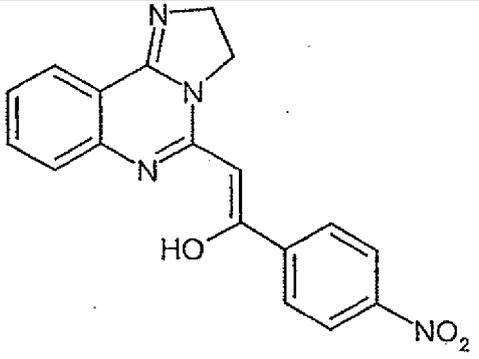
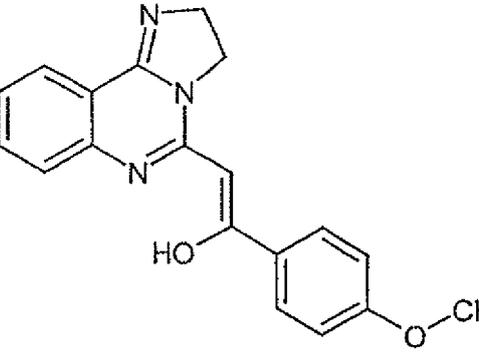
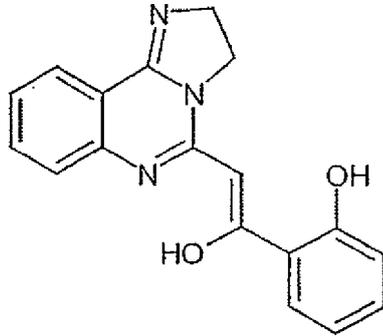
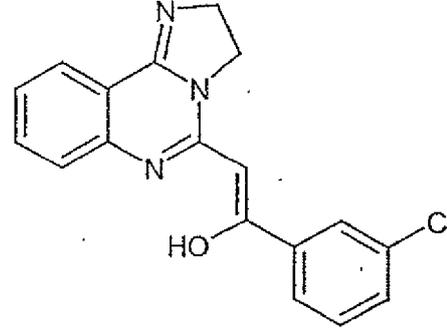
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-135		326,79	291	260(Desc.)	B
1-136		304,35	305	217-219	B
1-137		340,82	305	>300	B
1-138		383,84	348	327	A

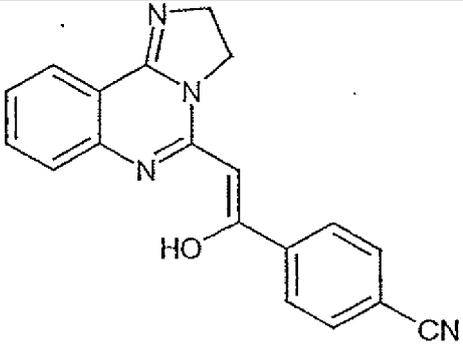
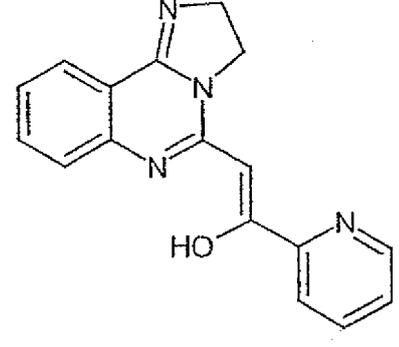
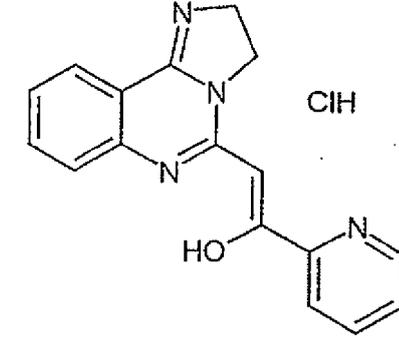
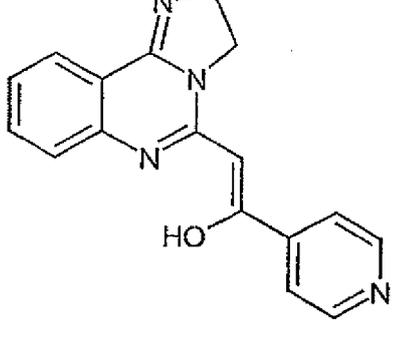
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-139		319,37	320	232-237	A
1-140		347,42	348	197	B
1-141		291,31	292	233-235	B
1-142		327,78	292	217-222	B

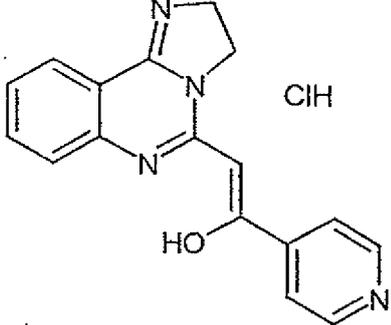
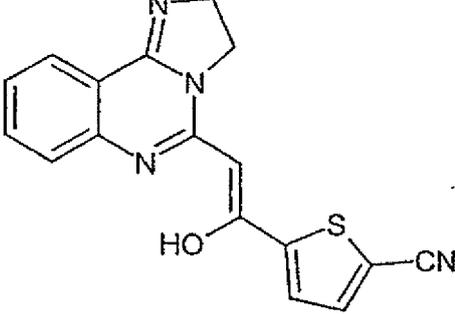
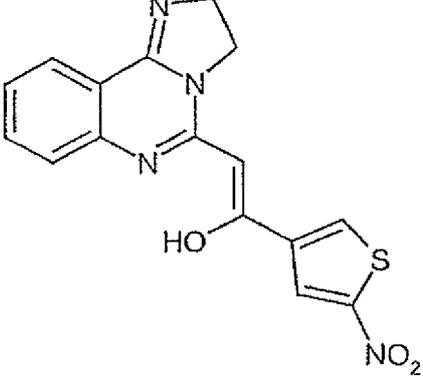
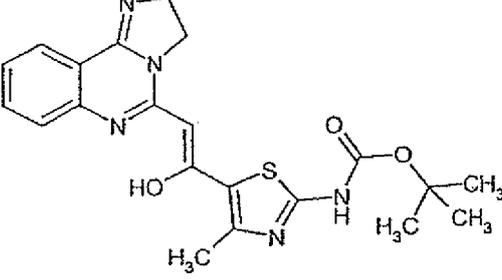
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-143		279,30	280	192	B
1-144		315,76	280	>300	B
1-145		279,30	280	155-156	B
1-146		295,37	296	193	A

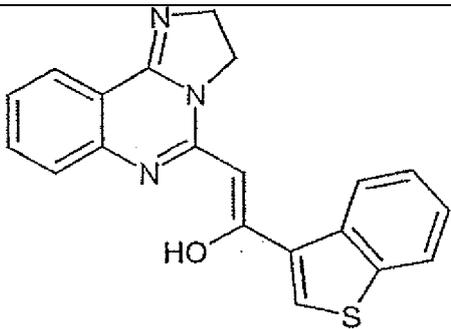
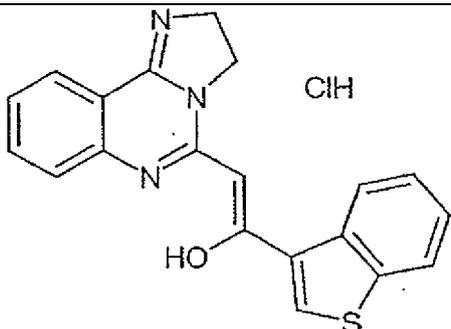
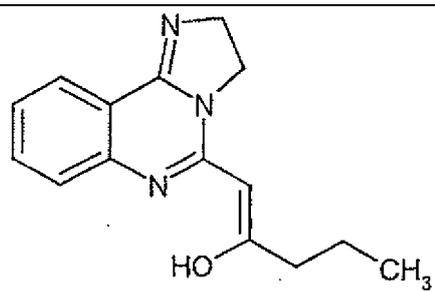
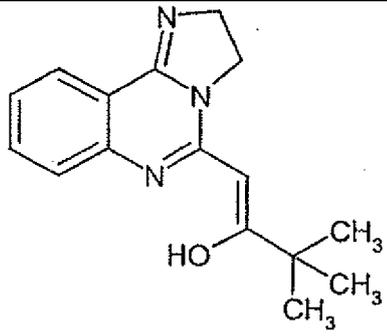
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-159		330,35	331	>300	A
1-160		366,81	331	247(desc.)	B
1-161		362,39	363	>300	B
1-162		399,84	400	>300	B
1-163		419,49	420	200	B

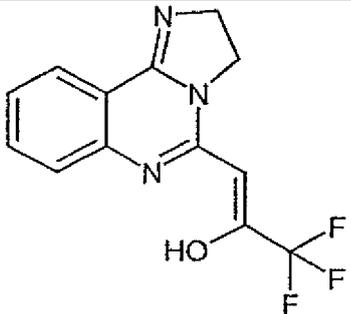
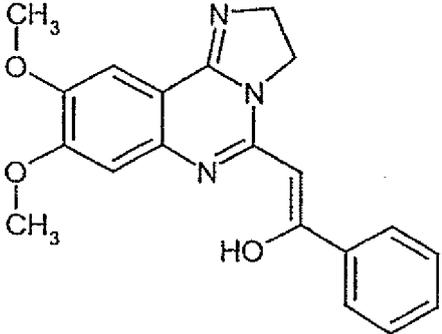
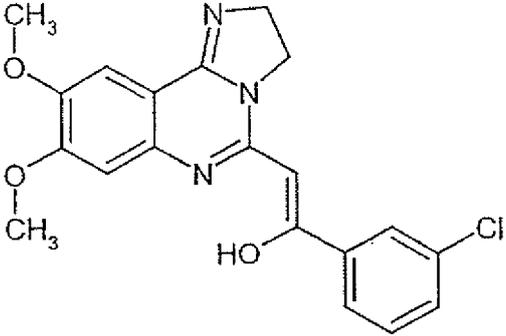
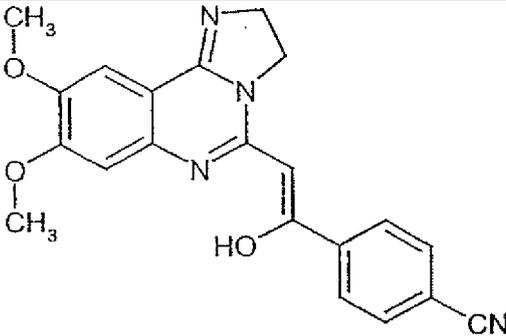
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-164		291,31	292	230	B
1-165		291,31	292	250	B
1-166		289,34	290	130-139	C
1-167		334,34	335	276	D

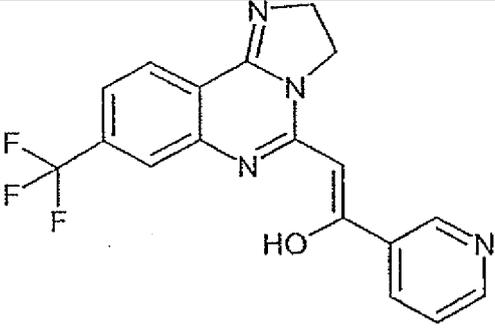
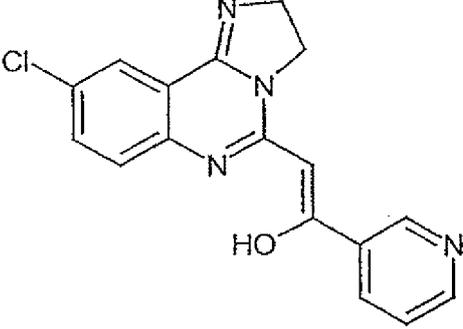
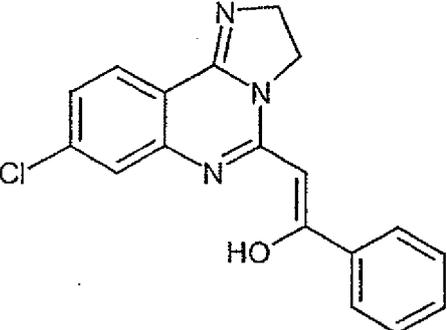
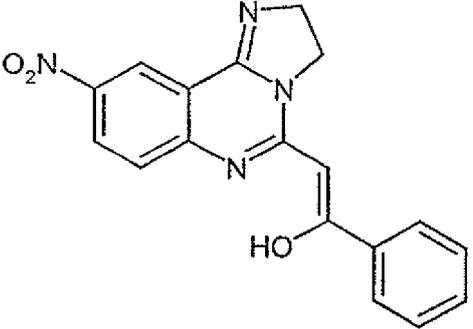
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-168	 <p>Chemical structure of a chalcone derivative. It features a benzimidazole ring system (a benzene ring fused to an imidazole ring) attached to a propenal chain. The propenal chain is substituted at the 4-position with a nitro group (NO₂).</p>	334,34	335	240-248	D
1-169	 <p>Chemical structure of a chalcone derivative. It features a benzimidazole ring system attached to a propenal chain. The propenal chain is substituted at the 4-position with a methoxy group (O-CH₃).</p>	319,37	320	212-214	D
1-170	 <p>Chemical structure of a chalcone derivative. It features a benzimidazole ring system attached to a propenal chain. The propenal chain is substituted at the 3-position with a hydroxyl group (OH).</p>	305,34	306	252-256	D
1-171	 <p>Chemical structure of a chalcone derivative. It features a benzimidazole ring system attached to a propenal chain. The propenal chain is substituted at the 3-position with a chlorine atom (Cl).</p>	323,78	324	224-227	D

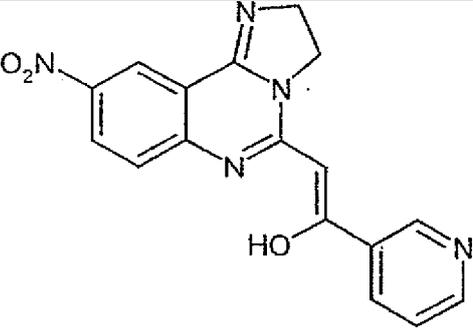
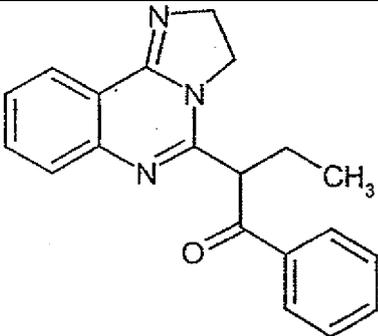
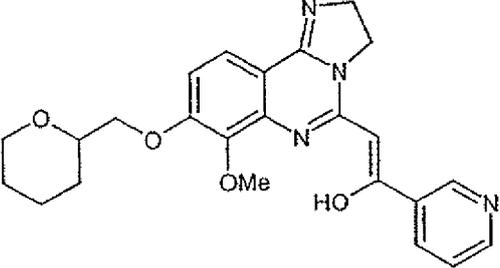
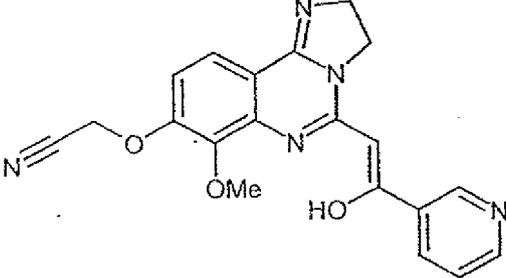
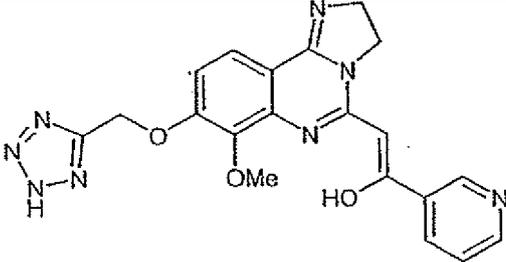
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-172		314,35	315	260-264	D
1-173		290,33	291	195	C
1-174		326,79	291	235-240	C
1-175		290,33	291	204-205	B

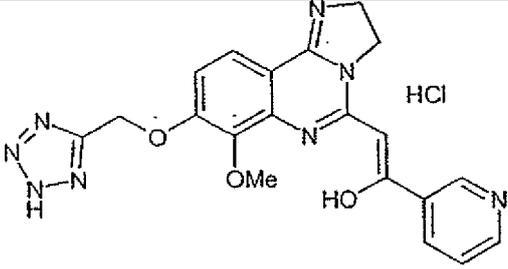
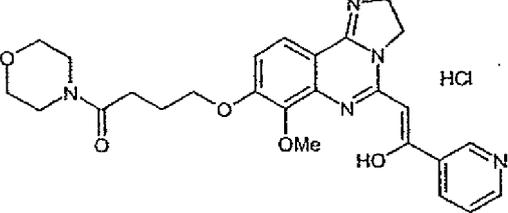
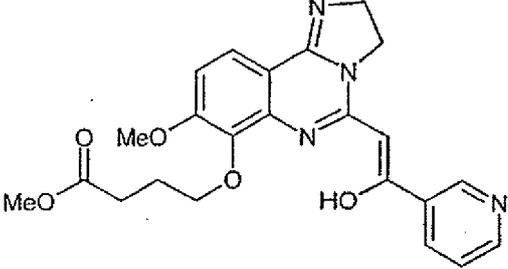
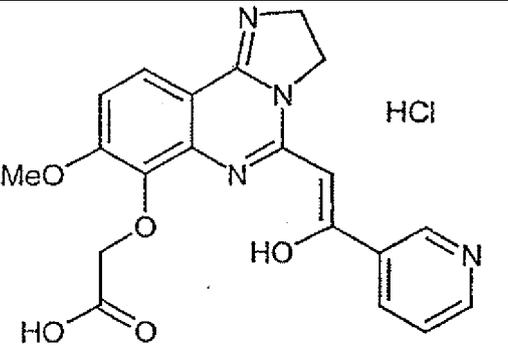
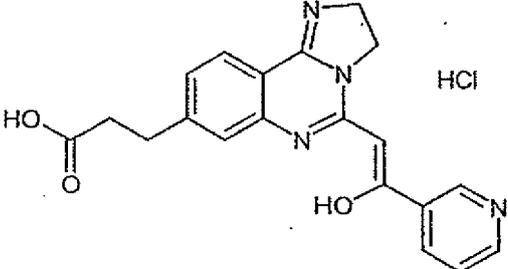
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-176	 <p>ClH</p>	326,79	291	235(Desc.)	B
1-177		320,38	321	256	C
1-178		340,36	341	255-258	D
1-179		425,51	426	>300	D

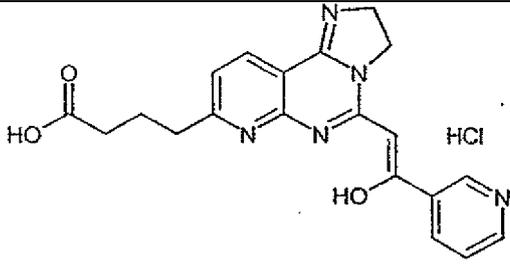
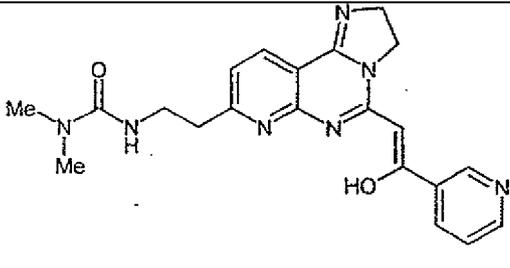
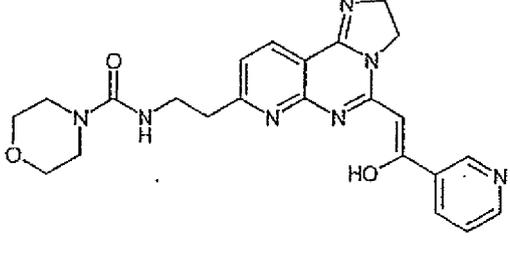
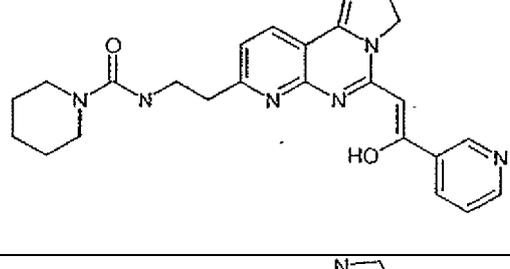
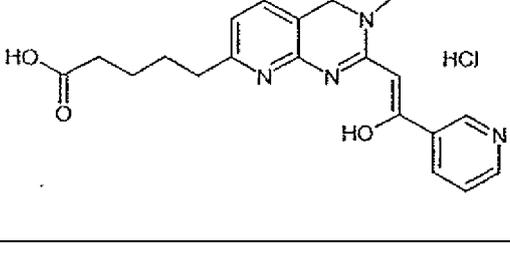
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-180		345,43	346	220-225	D
1-181		381,89	346	>300	D
1-182		255,32	256	113	D
1-183		269,35	270	134-138	C

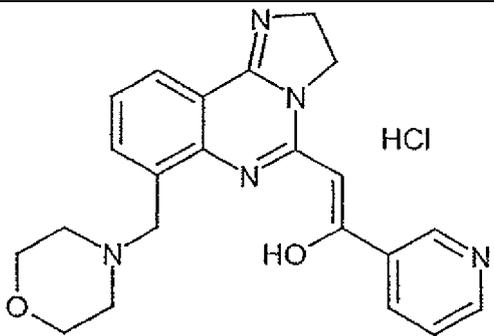
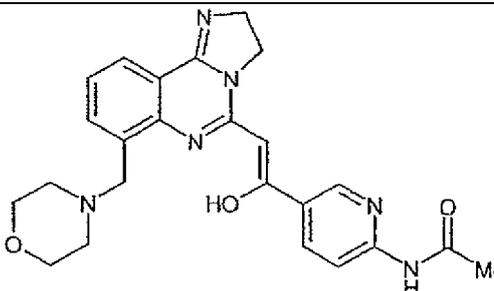
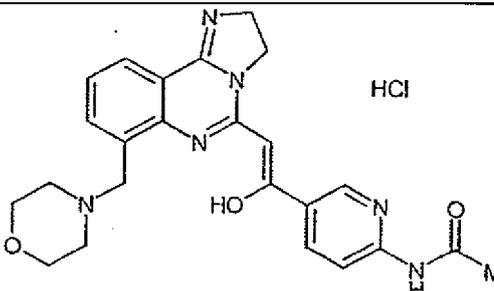
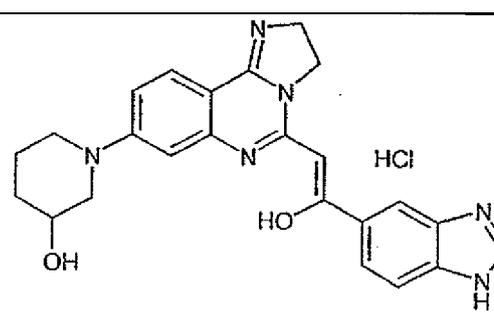
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-184		281,24	282	240	C
1-185		349,39	350	249-252	C
1-186		383,84	384	257-259	D
1-187		374,40	375	307-308	D

Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-188		358,33	359	264	C
1-189		324,77	325	260	C
1-190		323,78	324	186-188	C
1-191		334,34	335	259-262	D

Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-192		335,32	336	306	C
1-193		317,39	318	156-160	D
1-194		434,50	435	233-234	A
1-195		375,39	376	284-285	A
1-196		418,42	419	229-231	A

Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-197		454,88	419	217-218	A
1-198		528,01	492	215-216	A
1-199		436,47	437	178-179	A
1-200		430,85	395	286(desc.)	B
1-201		398,85	363	273(desc.)	A

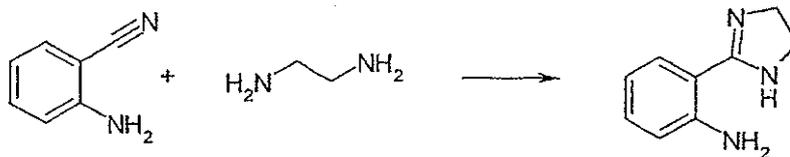
Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	<i>in vitro</i>
1-202		413,87	378	285(desc.)	B
1-203		405,46	406	228	B
1-204		447,50	448	262	C
1-205		445,53	446	246	B
1-206		427,89	392	267	A

Ej. N°	Estructura	Peso Molecular	EM (M+1)	p.f.	in vitro
1-207		425,92	390	259(desc.)	B
1-208		446,51	447	253(desc.)	B
1-209		482,97	447	>260	B
1-210		464,96	429	>300	A

Ejemplo 2-1:

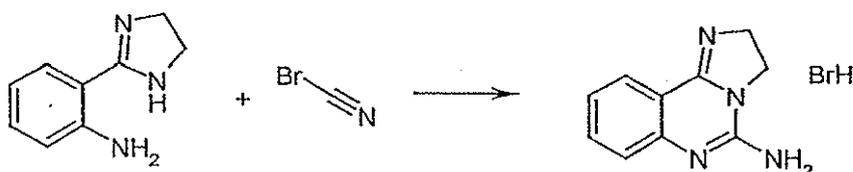
N-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida

(1) 2-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-il)anilina



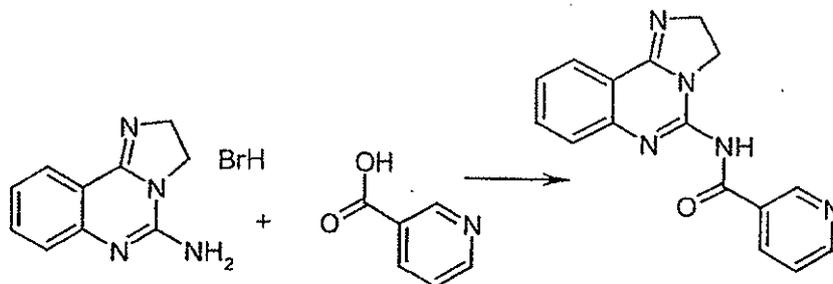
5 El 2-aminobenzonitrilo (9,00 g, 76,2 mmol) se añadió a 0°C en pequeñas porciones a etilendiamina (25,5 ml, 381 mmol) con agitación. Después de añadir pentasulfuro de fósforo (200 mg, 0,900 mmol), la mezcla se agitó a 100°C durante una noche. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó a presión reducida, dando 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)anilina (10,0 g, rendimiento del 81%).

(2) Hidrobromuro de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-amina



10 A una suspensión de 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)anilina (5,00 g, 31,0 mmol) en metanol al 85% (60 ml) a 0°C se le añadió en porciones bromuro de cianógeno (3,61 g, 34,1 mmol). Esta mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el precipitado resultante se recogió por filtración. Este sólido de color verde pálido se lavó sucesivamente con agua, metanol y éter dietílico y se secó a presión reducida, dando hidrobromuro de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-amina (4,94 g, rendimiento del 60%).

(3) N-(2,3-Dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida



15 A una suspensión de hidrobromuro de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-amina (500 mg, 1,87 mmol) y ácido nicotínico (346 mg, 2,81 mmol) en *N,N*-dimetil-formamida (25 ml) a la temperatura ambiente se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (1,46 g, 2,81 mmol) seguido por *N,N*-diisopropil-etil-amina (1,30 ml, 7,49 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó a presión reducida, dando *N*-(2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida (450 mg, rendimiento del 83%).

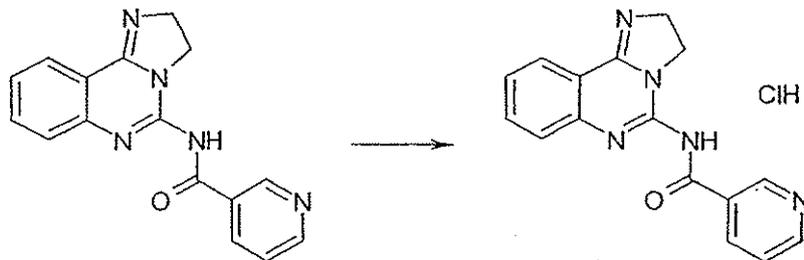
Punto de fusión: 238-239°C (descomposición)

Espectrometría de masas: 292

25 Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: B

Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A

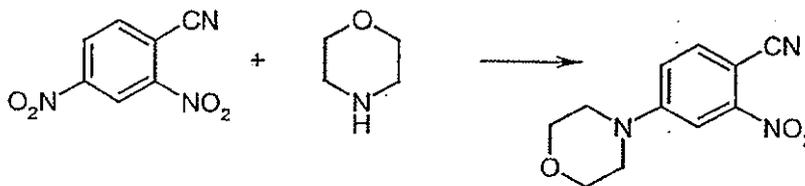
30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,00 - 4,11 (2H, m), 4,11 - 4,21 (2H, m), 7,29 (1H, ddd, *J* = 3,0, 5,3, 7,9 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* = 4,9, 7,9 Hz), 7,57 - 7,66 (2H, m), 7,89 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,42 - 8,48 (1H, m), 8,73 (1H, dd, *J* = 1,9, 4,9 Hz), 9,32 (1H, d, *J* = 1,1 Hz), 12,36 (1H, s).

Ejemplo 2-2:Hidrocloruro de *N*-(2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida

- 5 A una suspensión de *N*-(2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida (150 mg, 0,515 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0°C se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituroó con éter dietílico. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida, dando el hidrocloruro de *N*-(2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida (192 mg, rendimiento cuantitativo).
- 10 Punto de fusión: 289°C (descomposición)
Espectrometría de masas: 292
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: B
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A
- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,18 - 4,30 (2H, m), 4,54 - 4,65 (2H, m), 7,56 - 7,65 (1H, m), 7,88 (1H, dd, *J* = 4,9, 7,9 Hz), 7,97 - 8,10 (2H, m), 8,64 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,80 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,95 (1H, dd, *J* = 1,5, 5,3 Hz), 9,43 (1H, d, *J* = 1,1 Hz), 12,7 - 13,3 (1H, a).

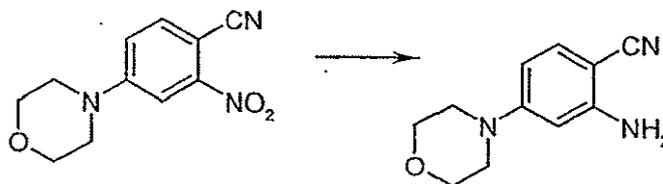
Ejemplo 2-3:6-(Acetamido)-*N*-[8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida

- 20 (1) 4-(Morfolin-4-il)-2-nitrobenzonitrilo



- 25 Una mezcla de 4,20 g (21,75 mmol) de 2,4-dinitrobenzonitrilo y de 5,7 ml (66,0 mmol) de morfolina en 20 ml de *N,N*-dimetil-formamida se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se recogió y se lavó con agua, dando 4,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado. Rendimiento del 74,5%.

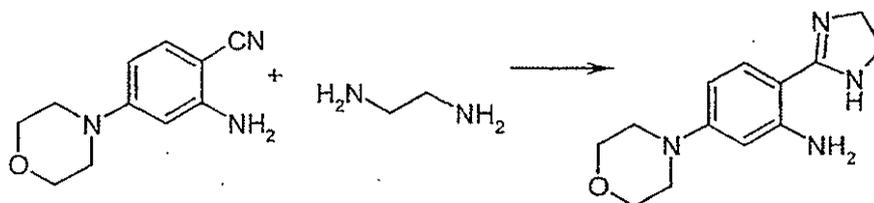
- (2) 2-Amino-4-(morfolin-4-il)benzonitrilo



- 30 A una mezcla enfriada de 12,8 g (56,7 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidrato en 40 ml de HCl concentrado con un baño de hielo se le añadieron 4,20 g (16,09 mmol) de 4-(morfolin-4-il)-2-nitrobenzonitrilo y se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución diluida de NaOH y se extrajo en acetato de

etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se lavó con éter dietílico, dando 3,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 95,0%.

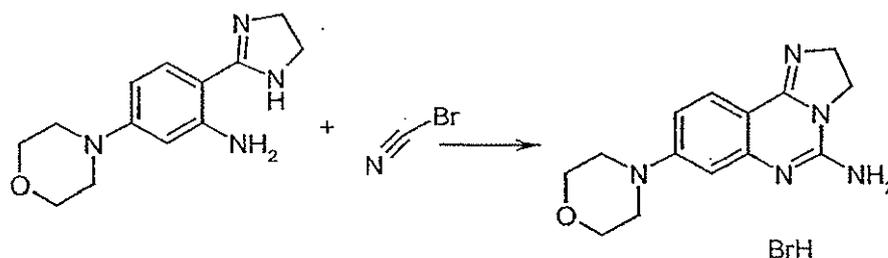
(3) [2-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-5-(morfolin-4-il)fenil]amina



5

A una solución de 3,65 g (18,0 mmol) de 2-amino-4-(morfolin-4-il)benzonitrilo en 20 ml de etilendiamina se le añadieron 4,00 mg (0,018 mmol) de pentasulfuro de fósforo y se agitó a 140°C durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con agua y éter dietílico, dando 3,70 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 83,5%.

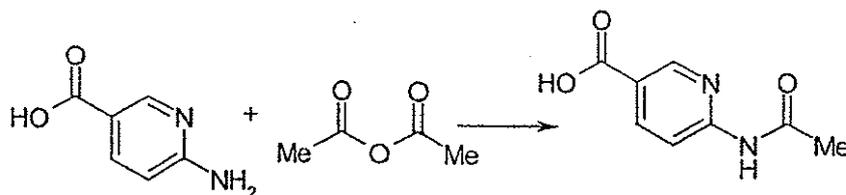
10 (4) Hidrobromuro de 8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-amina



A una suspensión de 3,60 g (14,6 mmol) de [2-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-5-(morfolin-4-il)fenil]amina en 20 ml de 2-propanol se le añadieron en porciones 2,32 g (21,9 mmol) de bromuro de cianógeno a 0°C y se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico, dando 1,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 77,5%.

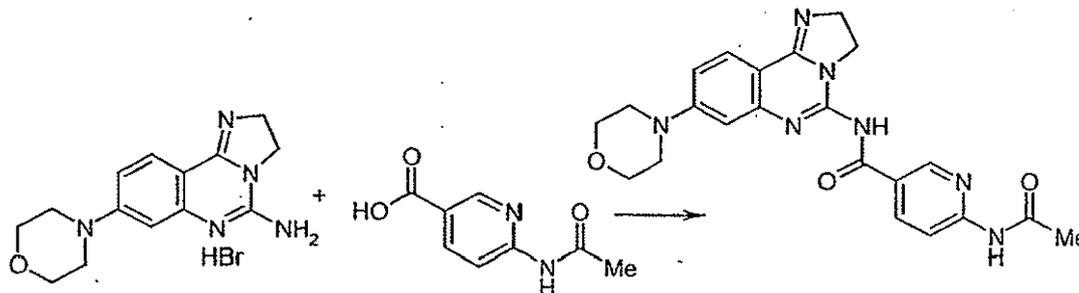
15

(5) Ácido 6-(acetamido)nicotínico



Una mezcla de 5,00 g (36,5 mmol) de ácido 6-aminonicotínico y 3,80 ml (40,2 mmol) de anhídrido acético en 30 ml de piridina se agitó a 140°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y se acidificó con una solución diluida de HCl a pH 2. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter diisopropílico, dando 1,70 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 26%.

20

(6) 6-(Acetamido)-*N*-[8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida

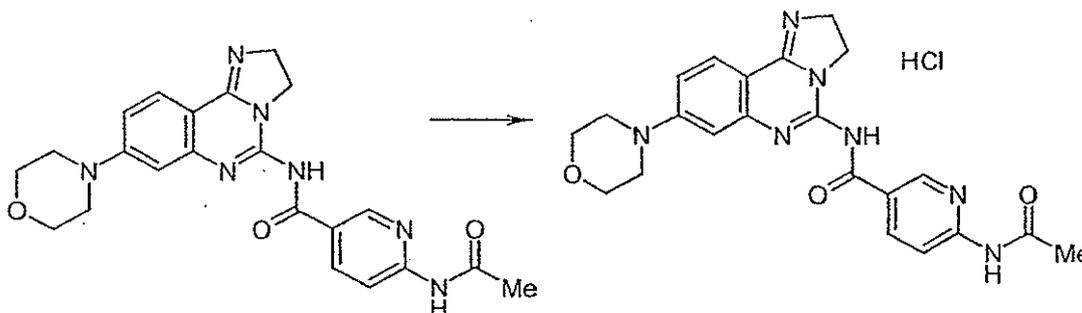
5 A una mezcla de 105,7 mg (0,30 mmol) de hidrobromuro de 8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-
 amina, 81,1 mg (0,45 mmol) de ácido 6-(acetamido)nicotínico y 0,26 ml (1,50 mmol) de *N,N*-diisopropil-etil-amina en 2
 ml de *N,N*-dimetil-formamida se le añadieron 234,2 mg (0,45 mmol) de PyBOP (hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-
 benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)-fosfonio) y se agitó a 90°C durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura
 ambiente, se añadió una solución saturada de NaHCO₃. El precipitado se recogió y se lavó con agua, metanol y éter
 dietílico, dando 41,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 31,6%.

10 Punto de fusión: 228°C
 Espectrometría de masas: 434
 Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: C
 Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,22-3,30 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,77 (s a, 1H), 7,60 (m,
 1H), 8,07 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,95 (s a, 1H), 10,60 (s, 1H)

Ejemplo 2-4:

Hidrocloreto de 6-(acetamido)-*N*-[8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il]nicotinamida



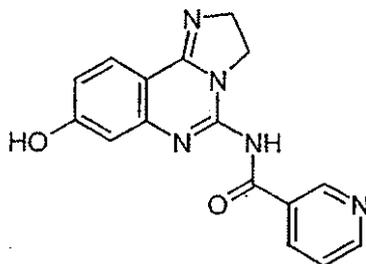
20 A una mezcla de 20,0 mg (0,046 mmol) de 6-(acetamido)-*N*-[8-(morfolin-4-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-
 il]nicotinamida (Ejemplo 2-3) en 1,5 ml de 1,4-dioxano se le añadió HCl 4 N en 0,5 ml de 1,4-dioxano y se agitó a la
 temperatura ambiente durante 40 minutos. El precipitado se recogió y se lavó con éter dietílico, dando 17,0 mg del
 compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento del 78%.

25 Punto de fusión: 237°C
 Espectrometría de masas: 434
 Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: B
 Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: A

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,41-3,76 (m, 7H), 3,86 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,19 (m,
 1H), 8,45 (m, 1H), 9,09 (s a, 1H), 10,86 (s, 1H)

Ejemplo 2-5:

N-(8-Hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida



- 5 Una suspensión de 3,50 g (10,9 mmol) de *N*-(8-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)-nicotinamida (Ejemplo 2-22) y de 4,25 g (54,5 mmol) de sulfuro sódico en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 160°C durante 4 horas (El análisis por LC-MS indicó el consumo completo del material de partida). La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y los subproductos volátiles se evaporaron. La mezcla se repartió entre cloroformo y una solución 0,5 N de NaOH. La fase acuosa se neutralizó y el precipitado formado se recogió, dando 2,34 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 69,9%.

Punto de fusión: 289°C

Espectrometría de masas: 308

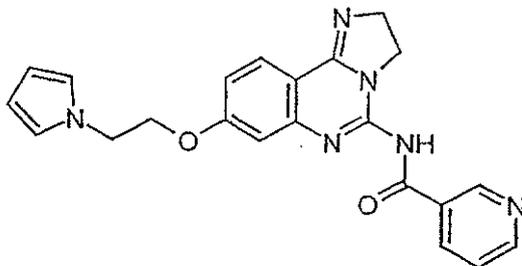
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: C

Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: B

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,01 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 5 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,44 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,73 (dd, 1H, *J* = 5 Hz, 2 Hz), 9,31 (s, 1H), 10,61 (s a, 1H), 12,24 (s a, 1H)

Ejemplo 2-6:

- 20 *N*-(8-[2-(1-Pirrolil)etoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida



- 25 La suspensión de 70,0 mg (0,23 mmol) de *N*-(8-hidroxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-il)nicotinamida (Ejemplo 2-1), 47,6 mg (0,27 mmol) de *N*-(2-bromoetil)pirrol y 126 mg (0,91 mmol) de carbonato potásico en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con una solución 0,1 N de NaOH y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó, dando 49,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento del 54%.

Punto de fusión: 209°C

Espectrometría de masas: 401

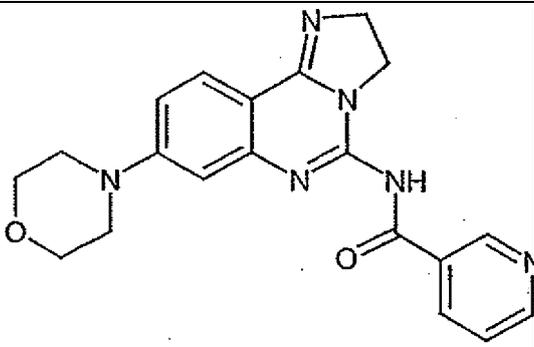
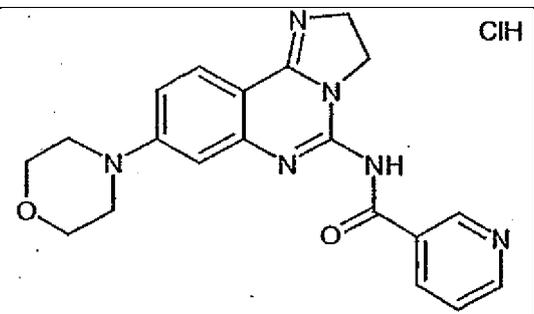
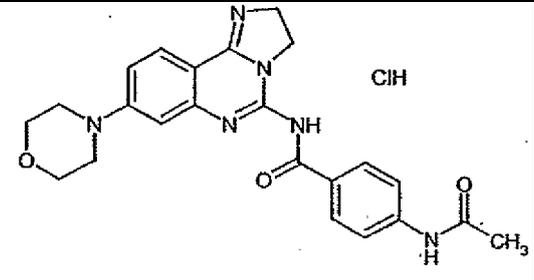
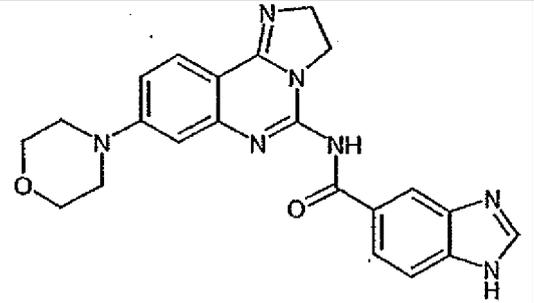
- 30 Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*: B

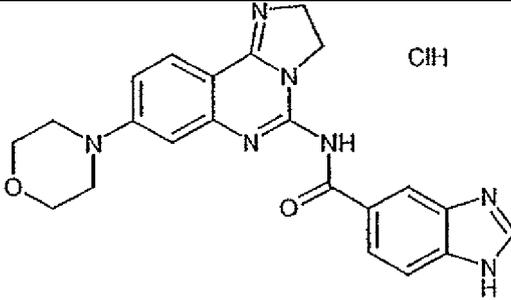
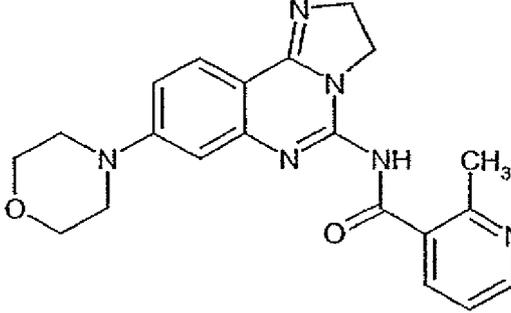
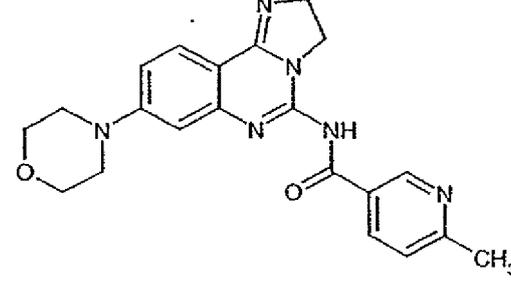
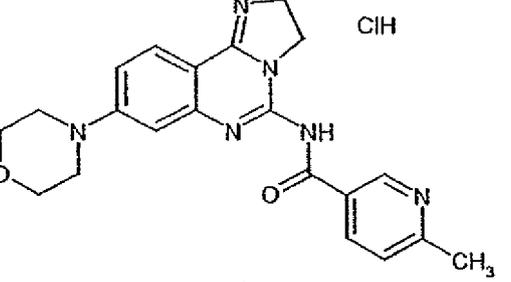
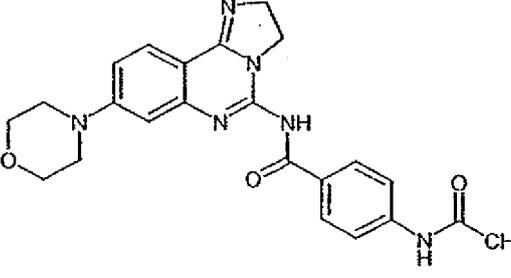
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: B

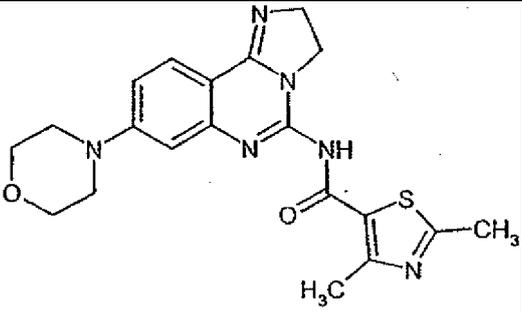
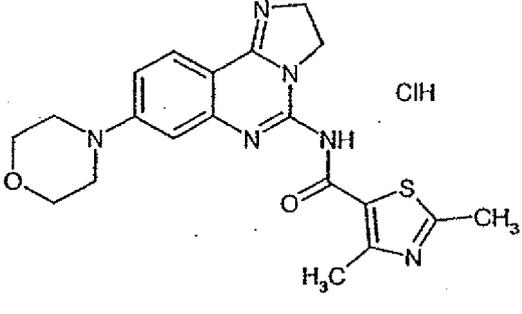
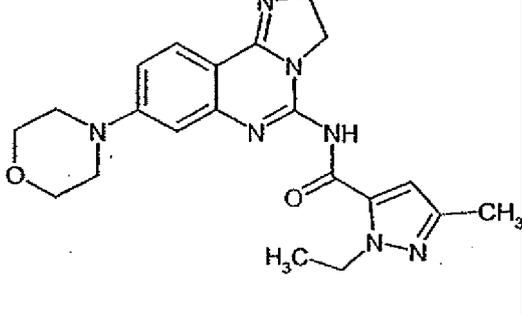
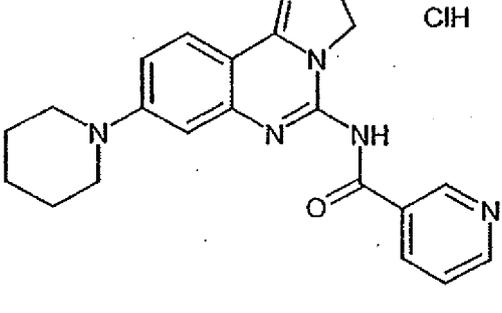
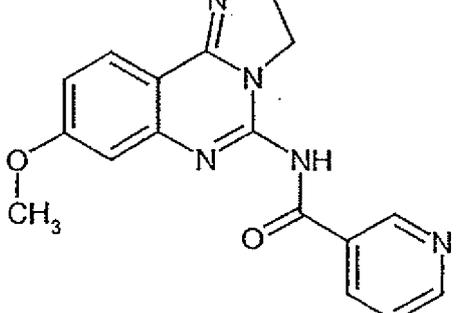
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,00 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 6,00 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 2 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 6 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,44 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 8,72 (dd, 1H, *J* = 5 Hz, 2 Hz), 9,31 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).

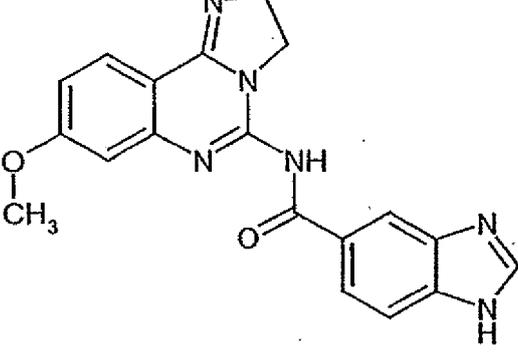
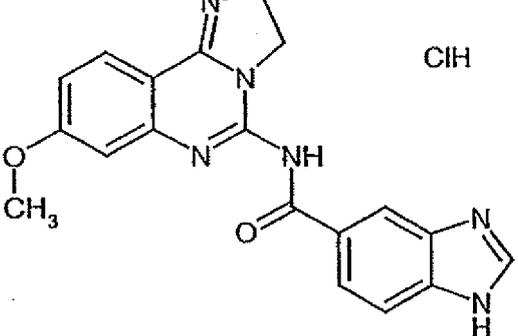
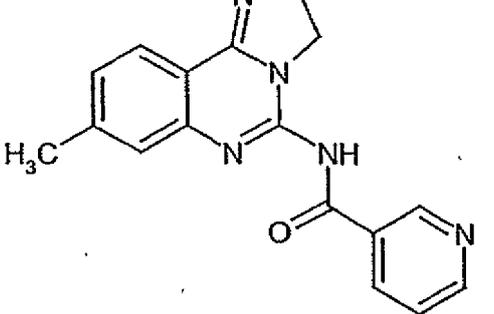
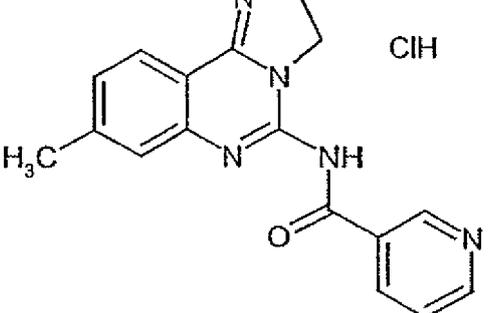
- 35 En un procedimiento similar de acuerdo con los Ejemplos 2-1 hasta 2-6 anteriores, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 2-7 hasta 2-368.

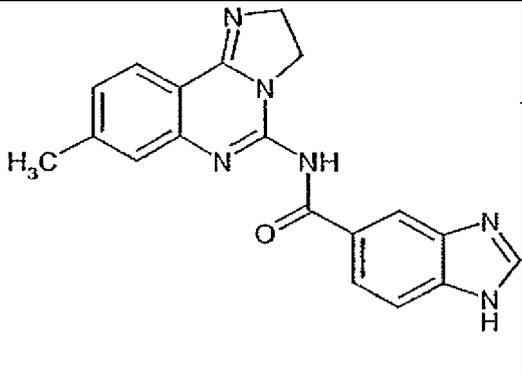
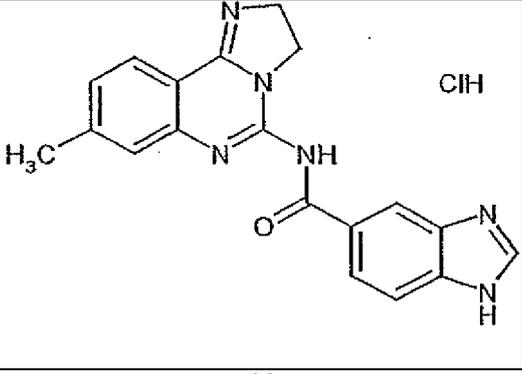
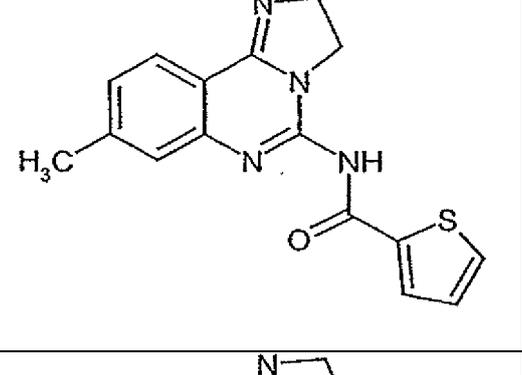
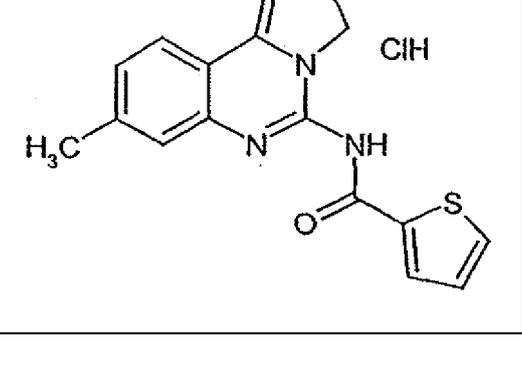
Tabla 2

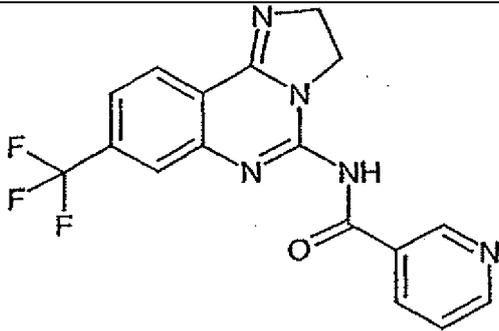
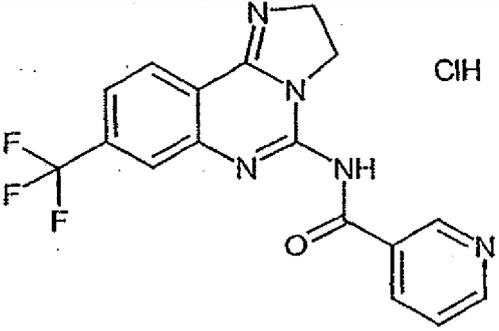
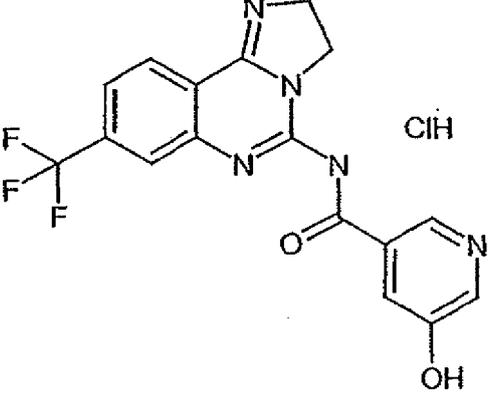
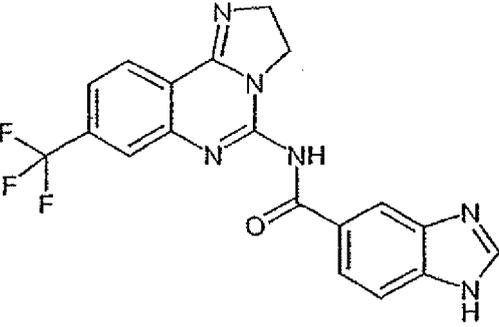
Ej. Nº	Estructura	PM	MASA	p.f./ °C	PI3K-gamma <i>in vitro</i>
2-7		376,42	377	243	B
2-8		412,88	377	283	A
2-9		468,95	433	249	B
2-10		415,46	416	250 (desc.)	B

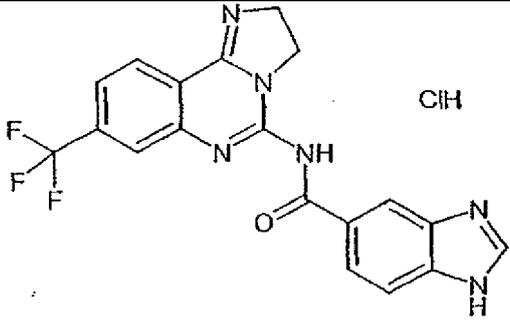
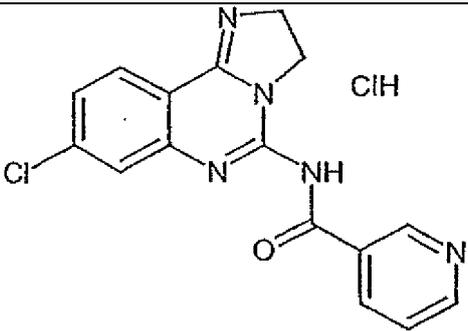
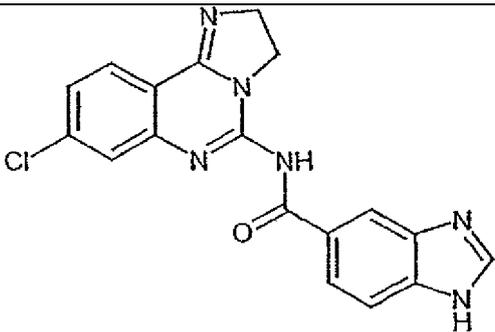
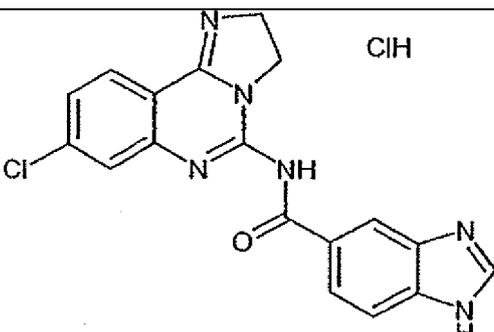
2-11	 <p>ClH</p>	451,92	416	294 (desc.)	A
2-12		390,45	391	199 (desc)	B
2-13		390,45	391	209	A
2-14	 <p>ClH</p>	426,91	391	267 (desc.)	A
2-15		432,49	433	227	B

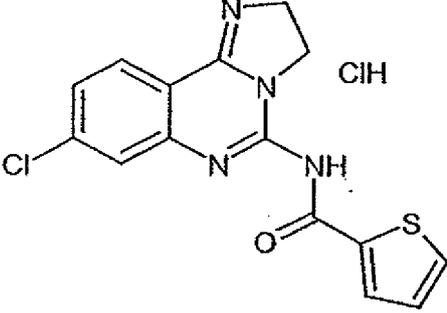
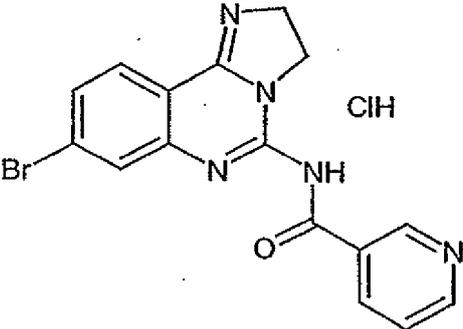
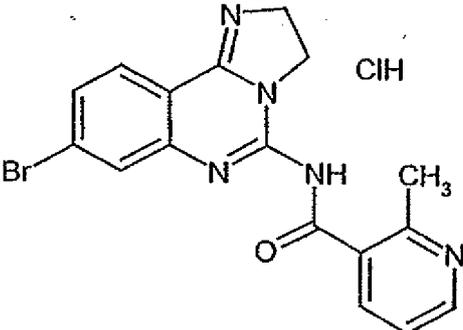
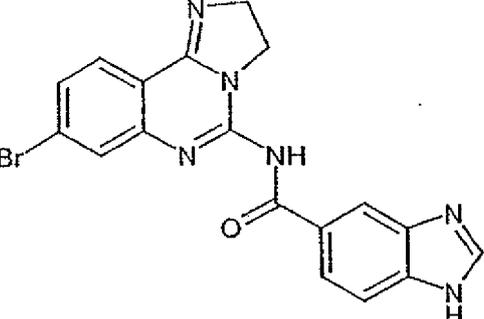
2-16		410,50	411	233 (desc.)	B
2-17		446,96	411	255 (desc.)	A
2-18		407,48	408	232	B
2-19		410,91	376	>300	B
2-20		321,34	322	281 (desc.)	B

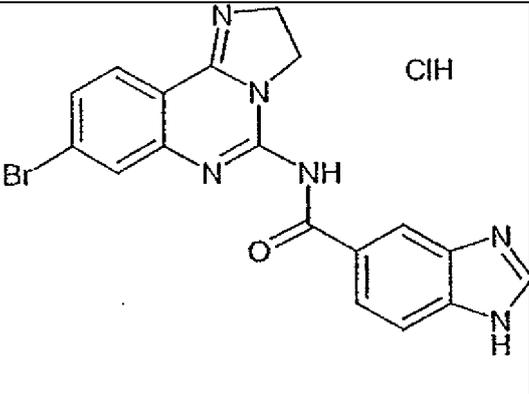
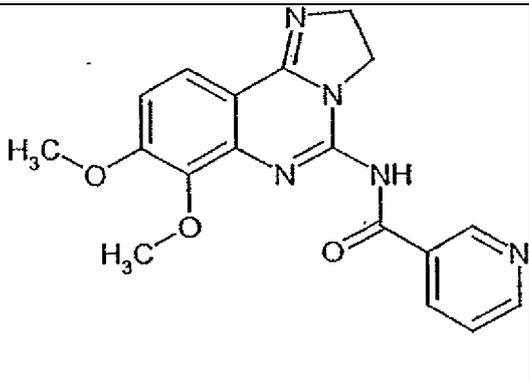
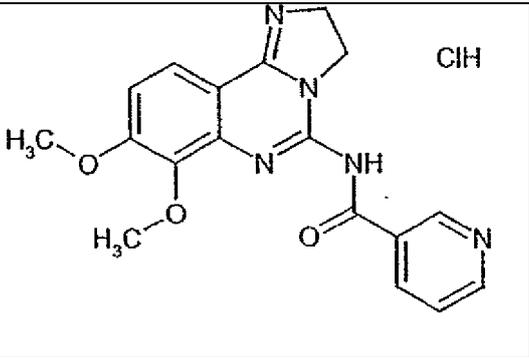
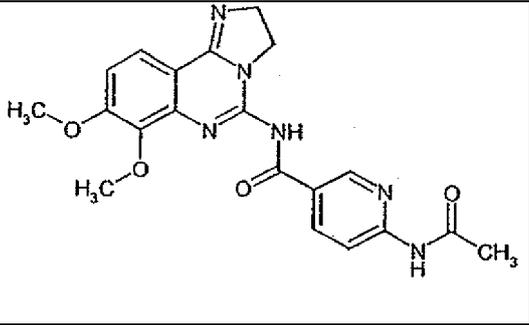
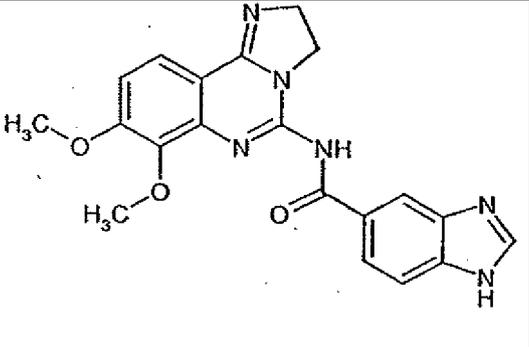
2-25		360,38	361	186	A
2-26	 ClH	396,84	361	233	A
2-27		305,34	306	207	A
2-28	 ClH	341,80	306	315	A

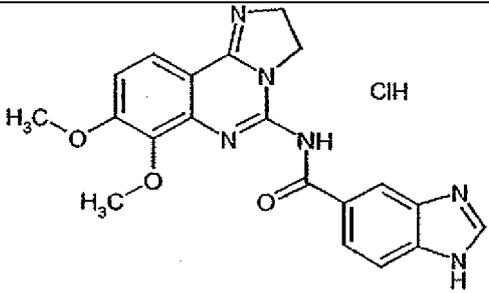
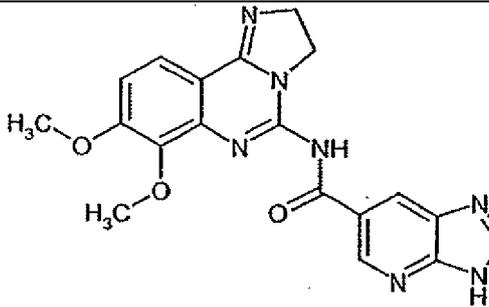
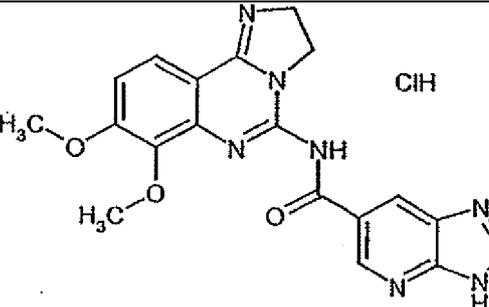
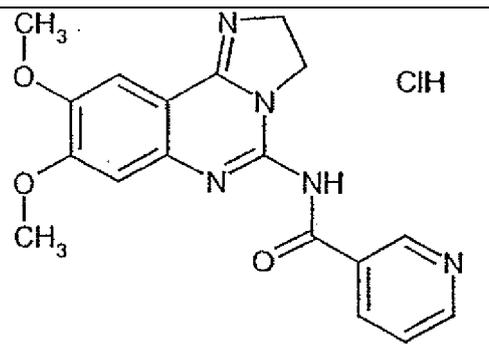
2-29	 <p>Chemical structure of 2-((4-methylphenyl)amino)imidazole, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ylidene-1H-imidazole-5-carboxamide. It features a 4-methylphenyl group attached to the 2-position of an imidazole ring, which is linked via its nitrogen to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine system. The 5-position of the imidazole ring is substituted with a carboxamide group (-NH-C(=O)-) attached to the 5-position of another 1H-imidazole ring.</p>	344,38	345	190	A
2-30	 <p>Chemical structure of 2-((4-methylphenyl)amino)imidazole, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ylidene-1H-imidazole-5-carboxamide hydrochloride. The structure is identical to 2-29, but includes the label "ClH" indicating it is the hydrochloride salt.</p>	380,84	345	295	B
2-31	 <p>Chemical structure of 2-((4-methylphenyl)amino)imidazole, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ylidene-1H-thiazole-5-carboxamide. It features a 4-methylphenyl group attached to the 2-position of an imidazole ring, which is linked via its nitrogen to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine system. The 5-position of the imidazole ring is substituted with a carboxamide group (-NH-C(=O)-) attached to the 5-position of a 1H-thiazole ring.</p>	310,38	311	182	B
2-32	 <p>Chemical structure of 2-((4-methylphenyl)amino)imidazole, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ylidene-1H-thiazole-5-carboxamide hydrochloride. The structure is identical to 2-31, but includes the label "ClH" indicating it is the hydrochloride salt.</p>	346,84	311	276	B

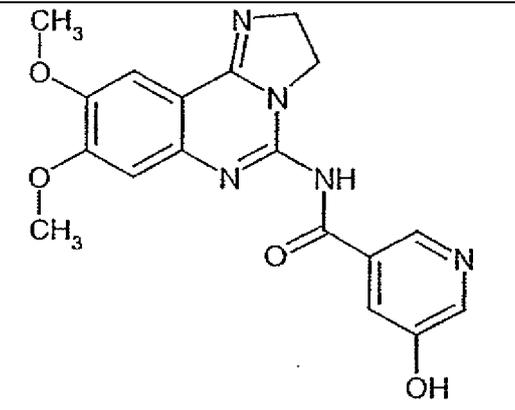
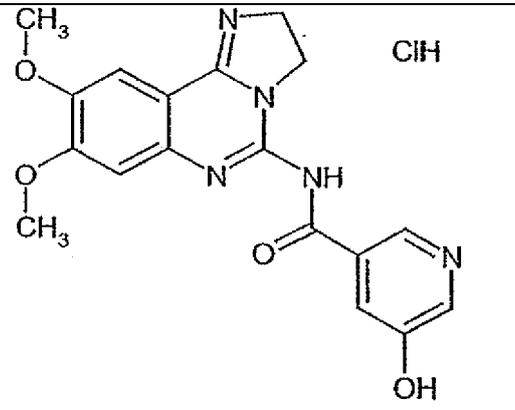
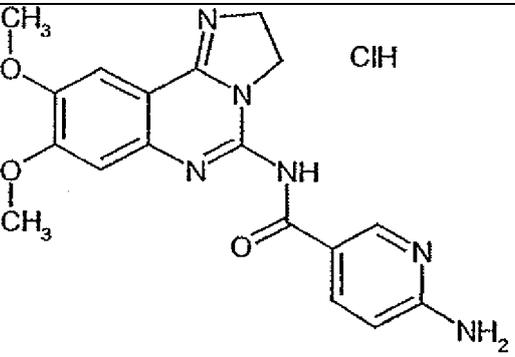
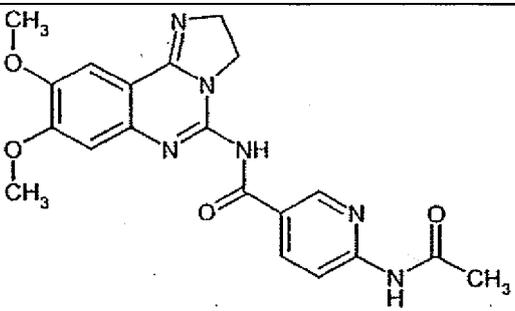
2-33		359,31	360	229	B
2-34	 ClH	395,77	360	275	A
2-35	 ClH	411,77	375	237 (desc.)	A
2-36		398,35	399	>300	B

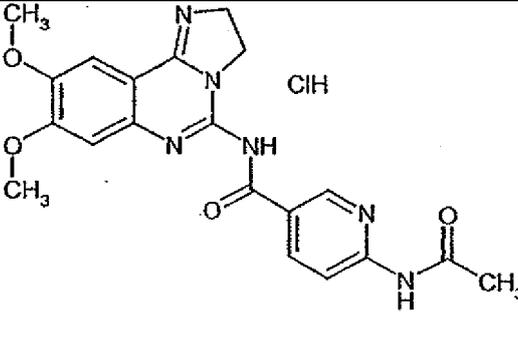
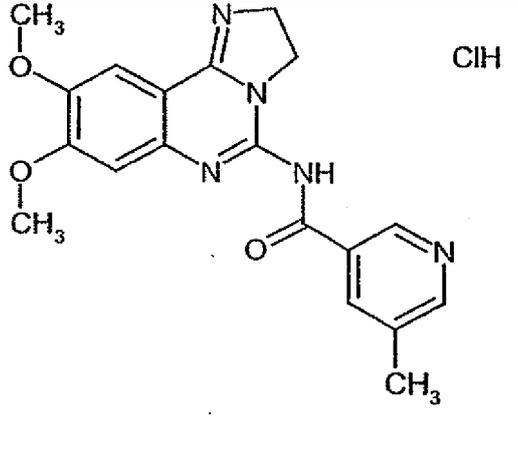
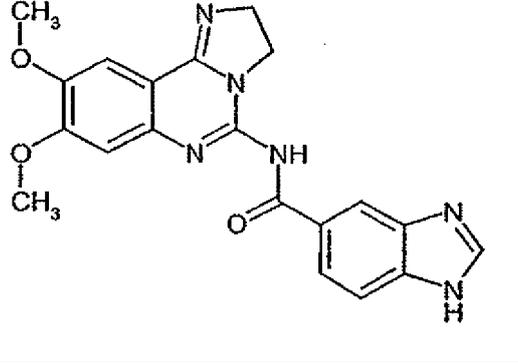
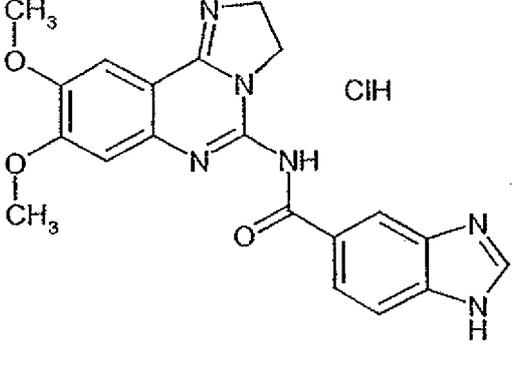
2-37	 <p>ClH</p>	434,81	399	288	A
2-38	 <p>ClH</p>	362,22	327	308	B
2-39	 <p>ClH</p>	364,80	366	288	A
2-40	 <p>ClH</p>	401,26	366	270	A

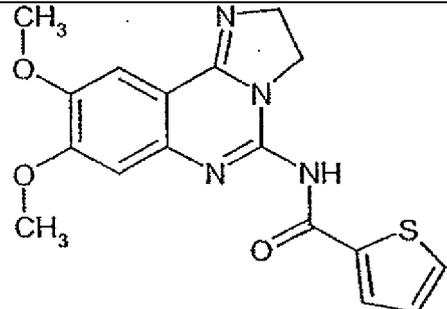
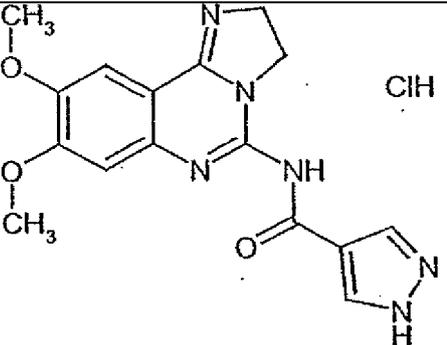
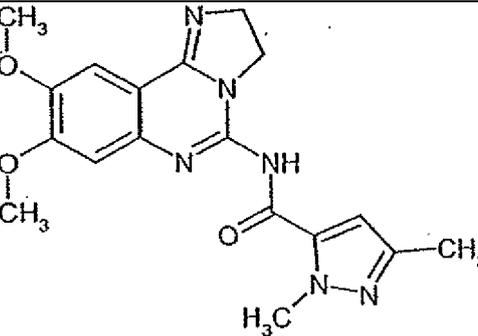
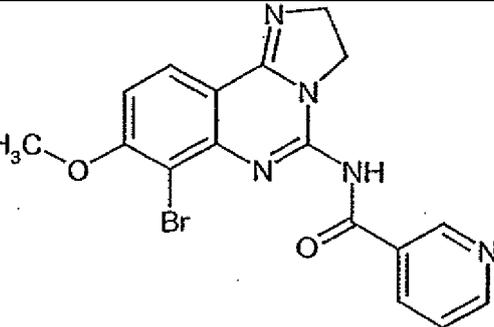
2-41		367,26	332	328	B
2-42		406,67	372, 370	243	A
2-43		420,70	386, 384	252 (desc.)	B
2-44		409,25	411, 409	262	B

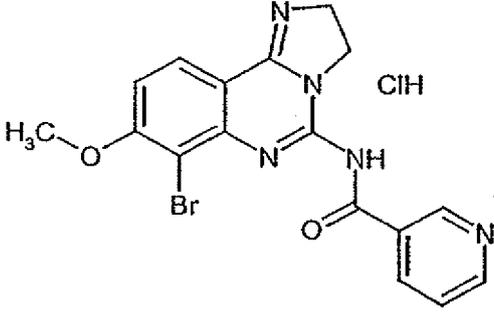
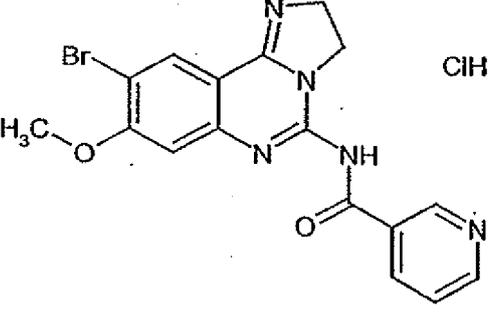
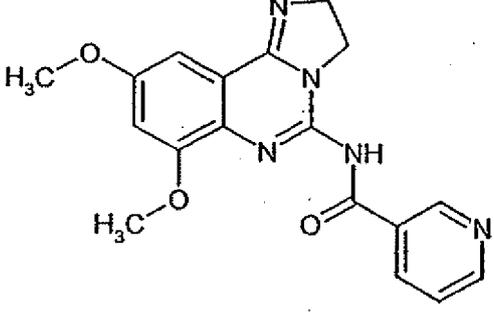
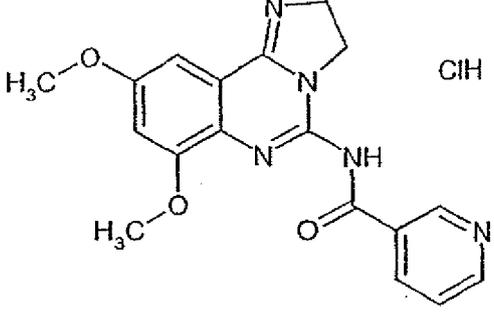
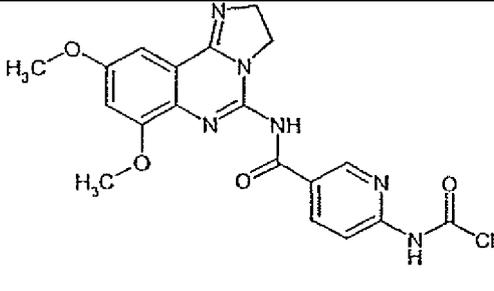
2-45	 <p style="text-align: right;">ClH</p>	445,71	411, 409	278	A
2-46		351,37	352	259-260	A
2-47	 <p style="text-align: right;">ClH</p>	387,83	352	257-257	A
2-48		408,42	409	306-307	A
2-49		390,40	391	289 (desc.)	A

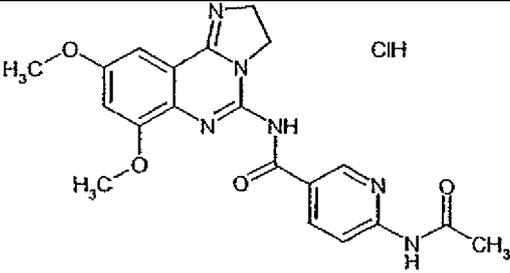
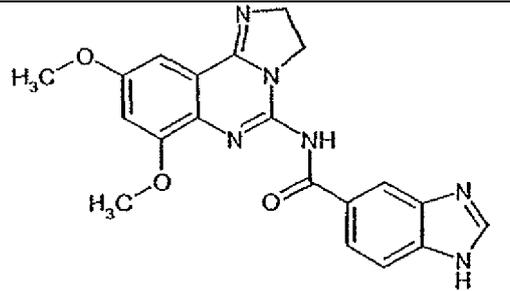
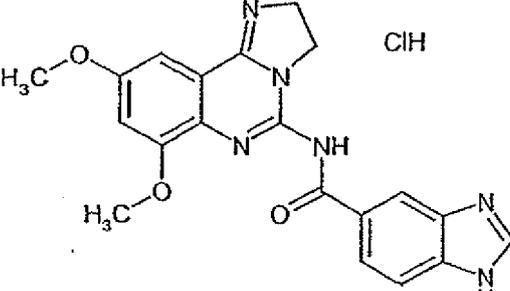
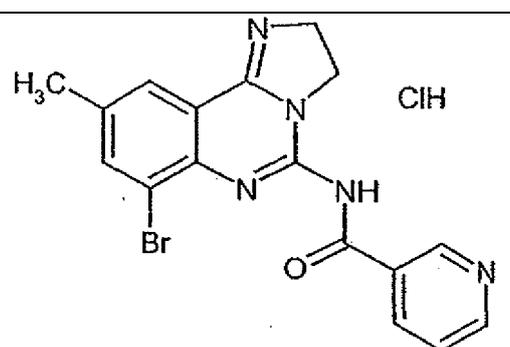
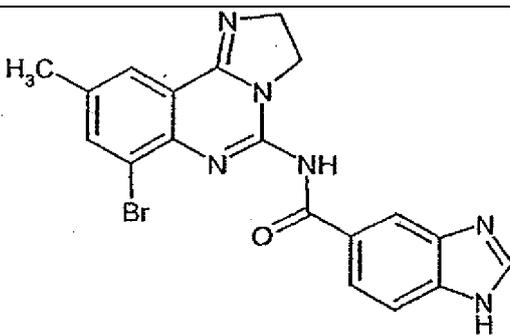
2-50	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	426,87	391	278 (desc.)	A
2-51		391,39	392	233 (desc.)	A
2-52	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	427,85	392	210 (desc.)	A
2-53	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	387,83	352	246	B

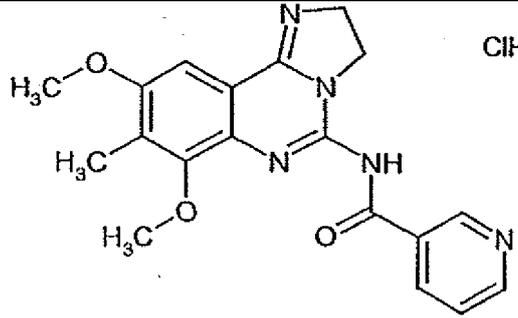
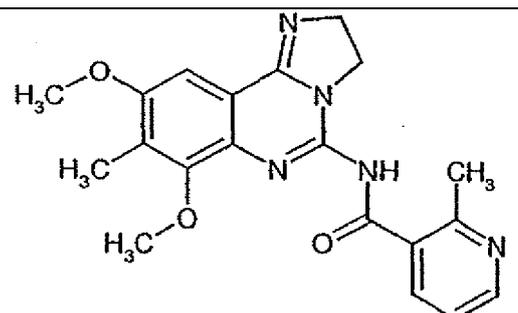
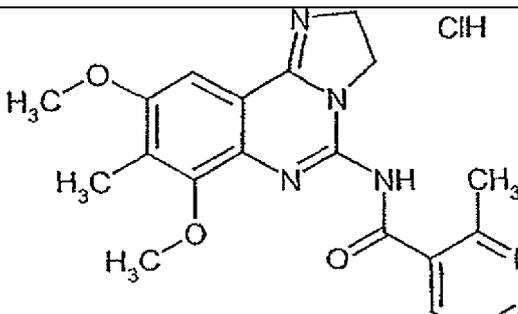
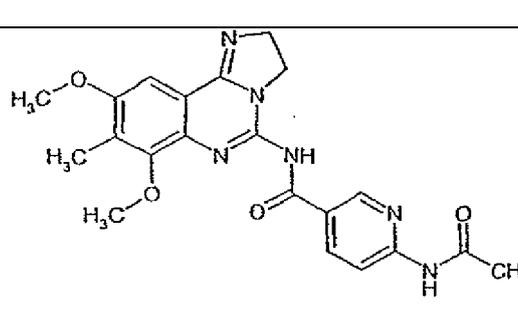
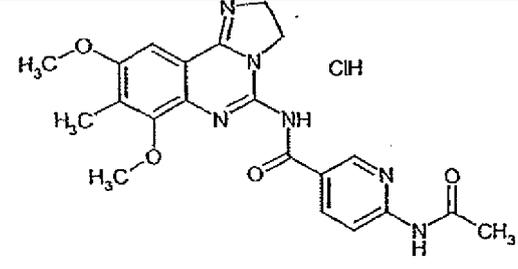
2-54		367,37	367	287 (desc.)	A
2-55	 ClH	403,83	367	260 (desc.)	A
2-56	 ClH	402,84	367	256	B
2-57		408,42	409	224	B

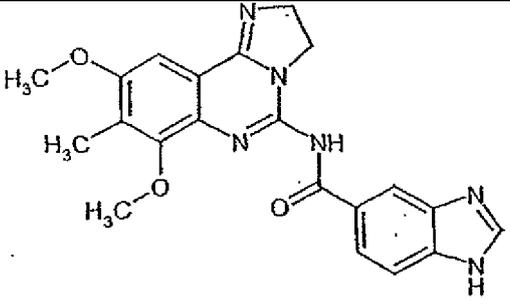
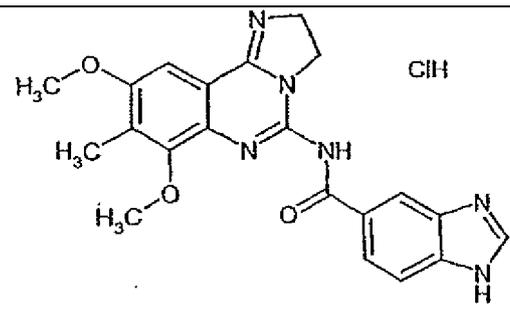
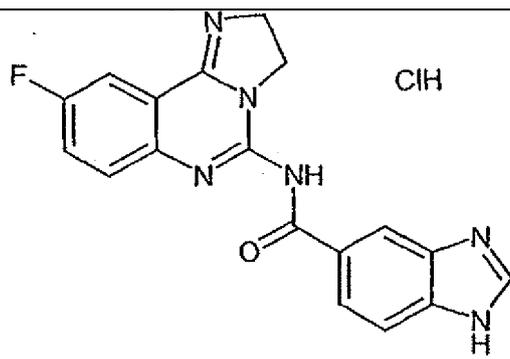
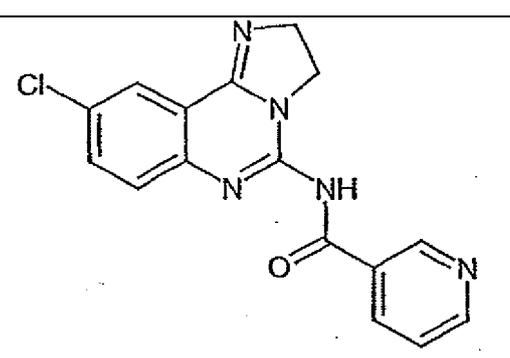
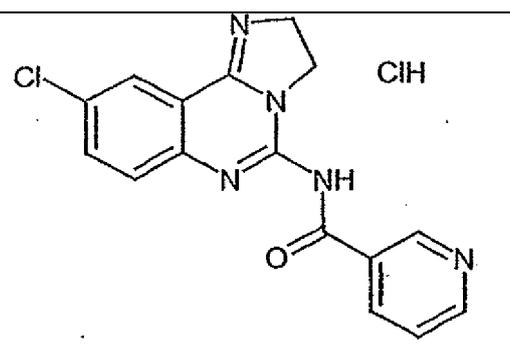
2-58		444,88	409	279	B
2-59		401,86	366	257 (desc.)	B
2-60		390,40	391	246	A
2-61		426,87	391	276	A

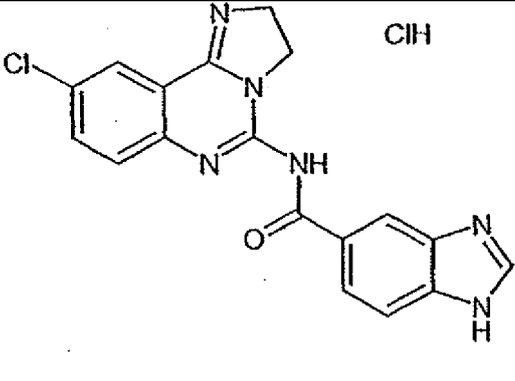
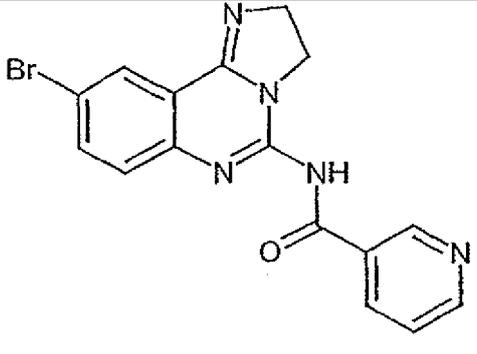
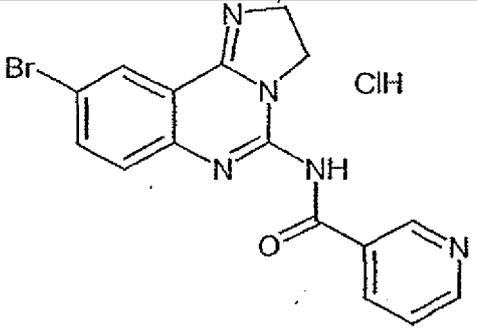
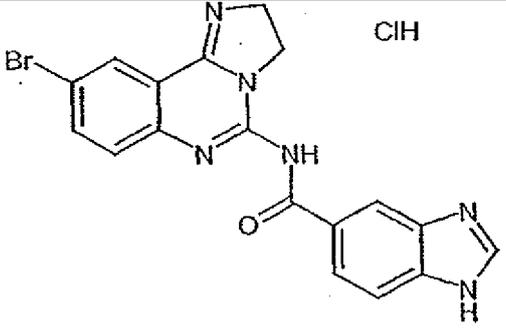
2-62		356,41	357	248	B
2-63	 ClH	376,81	340	270 (desc.)	B
2-64		368,40	368	236-237	B
2-65		400,24	402, 400	264	A

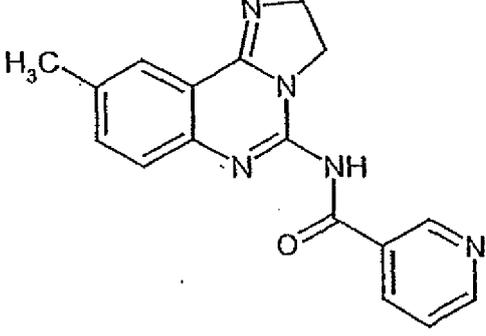
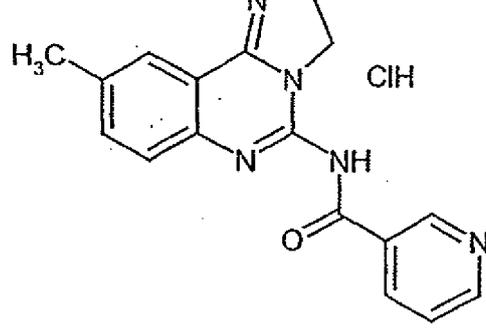
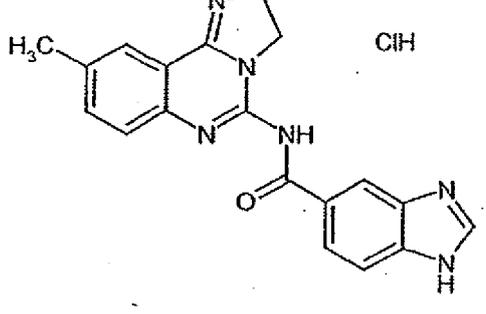
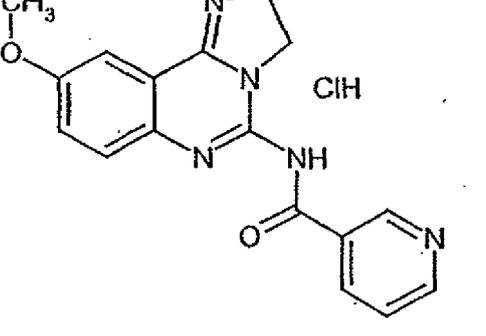
2-66		436,70	402, 400	298	A
2-67		436,70	402, 400	289 (desc.)	B
2-68		351,37	352	228 (desc.)	A
2-69		387,83	352	275 (desc.)	B
2-70		408,42	408	286 (desc.)	B

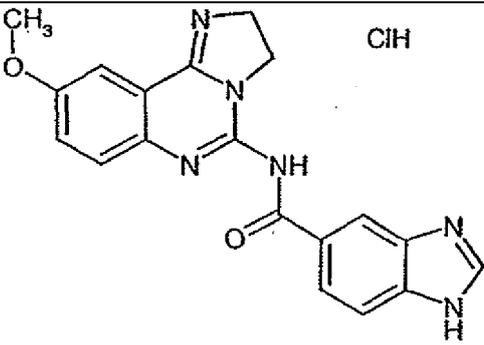
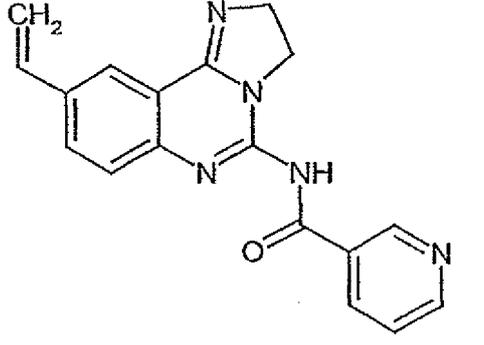
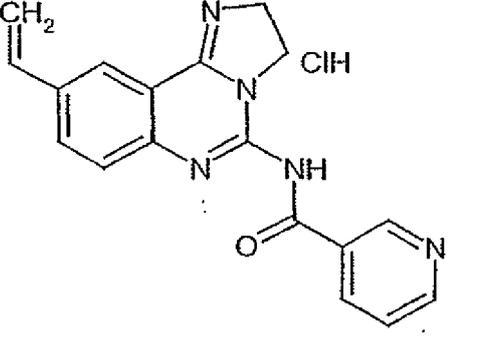
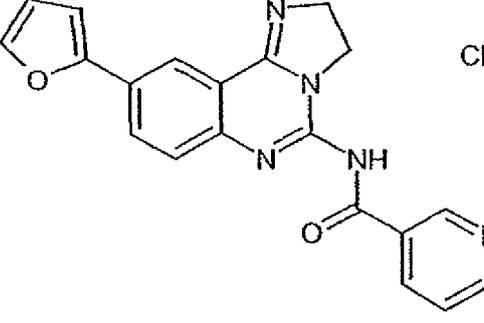
2-71	 <p>ClH</p>	444,88	408	270 (desc.)	B
2-72		390,40	391	210 (desc.)	A
2-73	 <p>ClH</p>	426,87	391	289 (desc.)	A
2-74	 <p>ClH</p>	420,70	386, 384	220	A
2-75		423,28	425, 423	>290	B

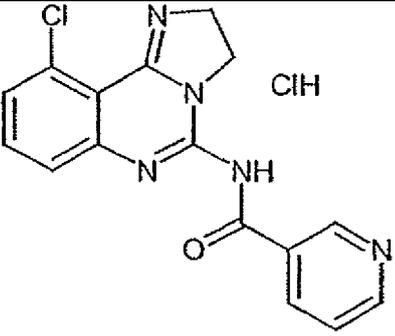
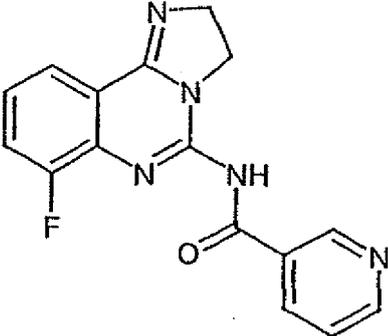
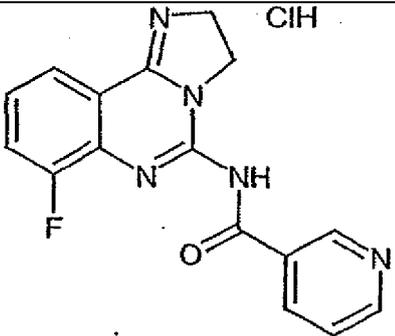
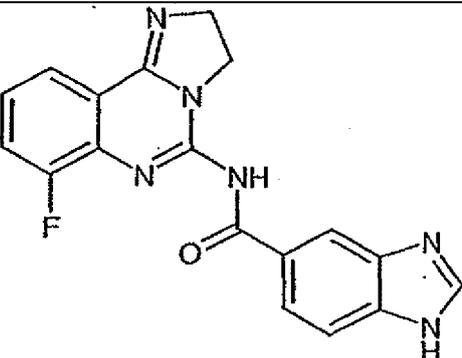
2-76	 <chem>COC1=C(C)C(OC)=C2C(=N1)N(CCN2)C(=O)Nc3ccncc3</chem> ClH	401,86	366	235 (desc.)	B
2-77	 <chem>COC1=C(C)C(OC)=C2C(=N1)N(CCN2)C(=O)Nc3c(C)ccncc3</chem>	379,42	379	210 (desc.)	A
2-78	 <chem>COC1=C(C)C(OC)=C2C(=N1)N(CCN2)C(=O)Nc3cc(C)cncc3</chem> ClH	415,88	379	230 (desc.)	A
2-79	 <chem>COC1=C(C)C(OC)=C2C(=N1)N(CCN2)C(=O)Nc3ccc(NC(=O)C)cn3</chem>	422,45	422	>310	B
2-80	 <chem>COC1=C(C)C(OC)=C2C(=N1)N(CCN2)C(=O)Nc3cc(NC(=O)C)ncn3</chem> ClH	458,91	422	305 (desc.)	A

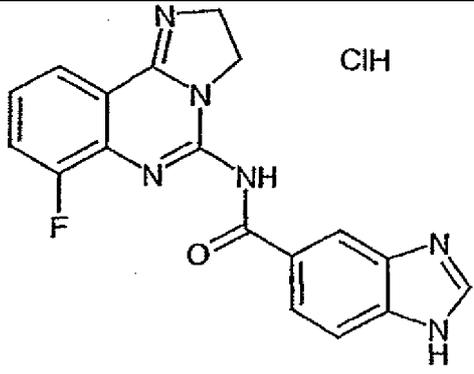
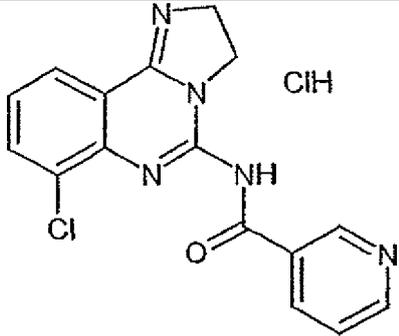
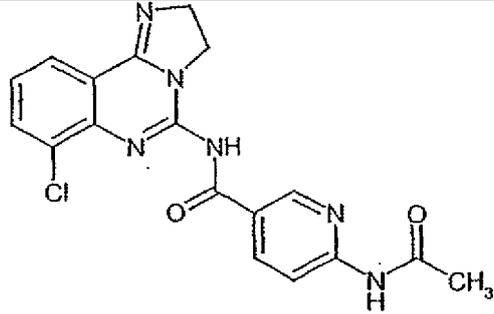
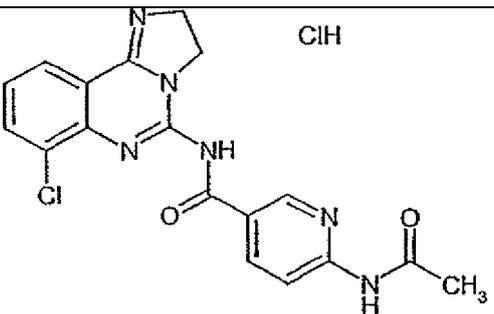
2-81		404,43	405	202	B
2-82		440,89	405	280 (desc.)	B
2-83		384,80	349	>300	B
2-84		325,76	326	210	B
2-85		362,22	327	309	B

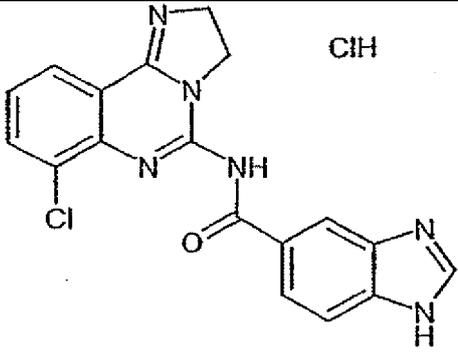
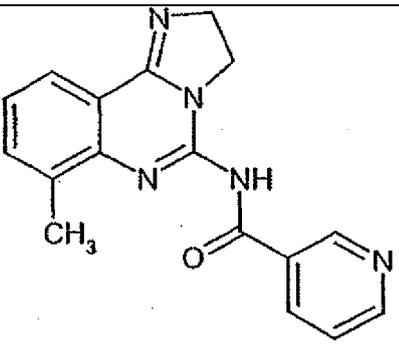
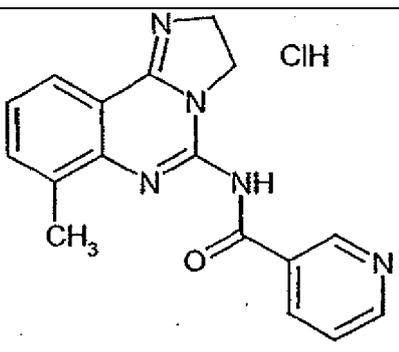
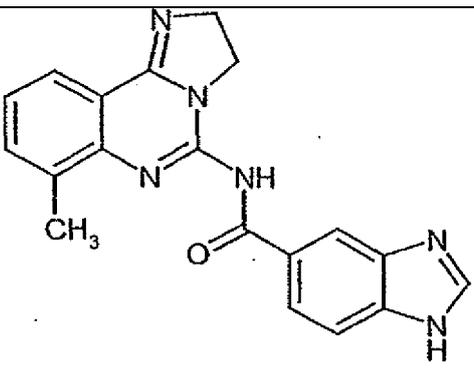
2-86	 <p>ClH</p>	401,26	366	305 (desc.)	B
2-87	 <p>ClH</p>	370,21	372	228	B
2-88	 <p>ClH</p>	406,67	372, 370	316	B
2-89	 <p>ClH</p>	445,71	411, 409	288	B

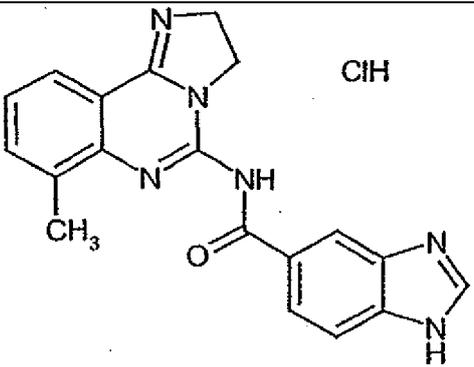
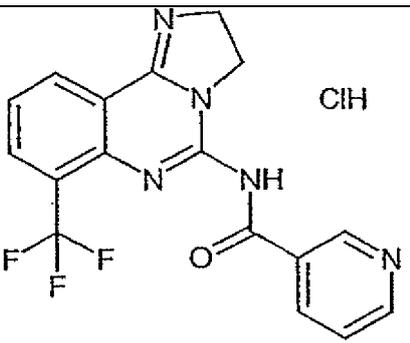
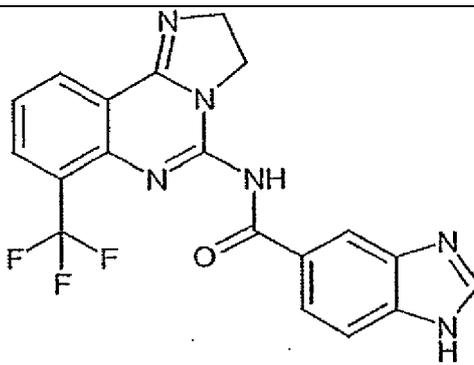
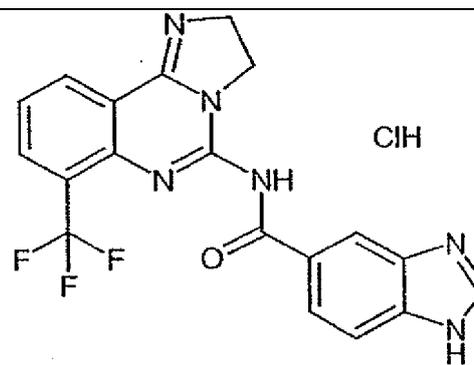
2-90		305,34	306	210	A
2-91		341,80	306	>290	B
2-92		380,84	345	>290	A
2-93		357,80	322	>300	B

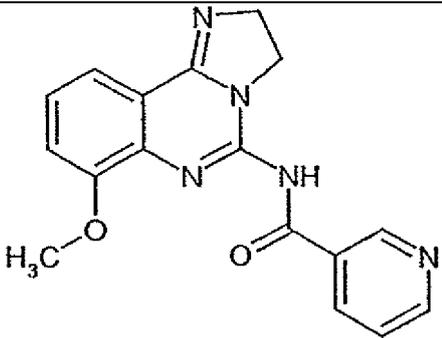
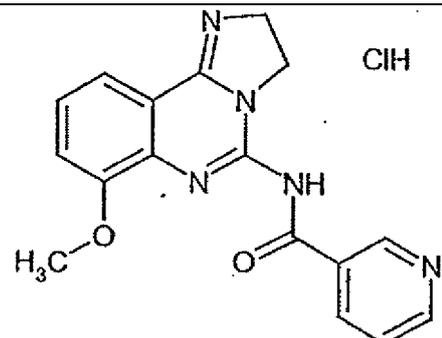
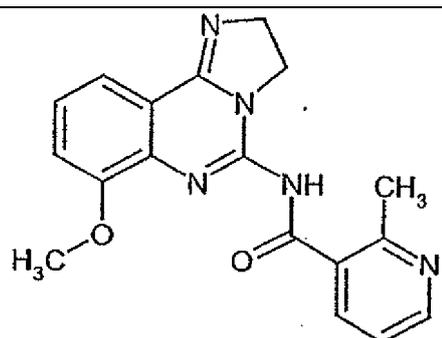
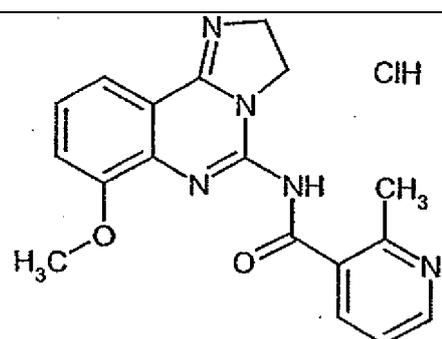
2-94	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide. The structure features a quinoline ring system fused to an imidazole ring. A methoxy group (CH₃O) is attached to the 4-position of the quinoline ring. The imidazole ring is fused at the 4 and 5 positions of the quinoline. A carboxamide group (-NH-C(=O)-) is attached to the 3-position of the quinoline ring. The text "ClH" is present to the right of the structure.</p>	396,84	361	288	A
2-95	 <p>Chemical structure of 2-(3-formylphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide. The structure features a quinoline ring system fused to an imidazole ring. A formyl group (-CH₂) is attached to the 3-position of the quinoline ring. The imidazole ring is fused at the 4 and 5 positions of the quinoline. A carboxamide group (-NH-C(=O)-) is attached to the 3-position of the quinoline ring. The text "ClH" is present to the right of the structure.</p>	317,35	318	196-198	B
2-96	 <p>Chemical structure of 2-(3-formylphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide. The structure features a quinoline ring system fused to an imidazole ring. A formyl group (-CH₂) is attached to the 3-position of the quinoline ring. The imidazole ring is fused at the 4 and 5 positions of the quinoline. A carboxamide group (-NH-C(=O)-) is attached to the 3-position of the quinoline ring. The text "ClH" is present to the right of the structure.</p>	353,81	318	275-277	B
2-97	 <p>Chemical structure of 2-(furan-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide. The structure features a quinoline ring system fused to an imidazole ring. A furan ring is attached to the 2-position of the quinoline ring. The imidazole ring is fused at the 4 and 5 positions of the quinoline. A carboxamide group (-NH-C(=O)-) is attached to the 3-position of the quinoline ring. The text "ClH" is present to the right of the structure.</p>	393,84	358	298-299	B

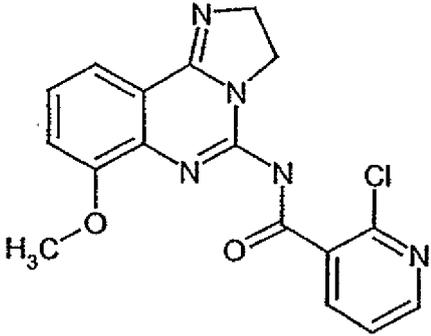
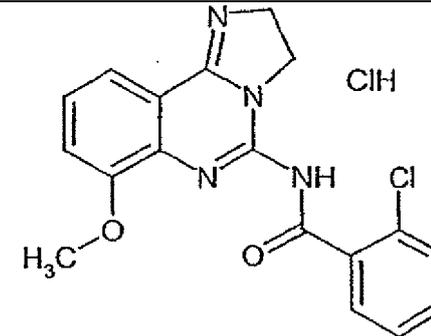
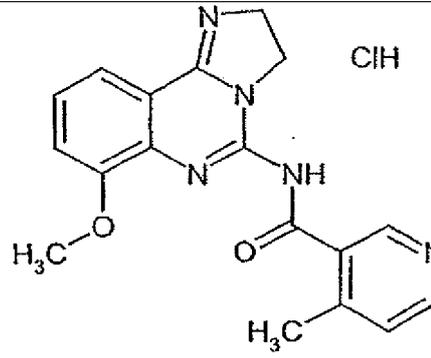
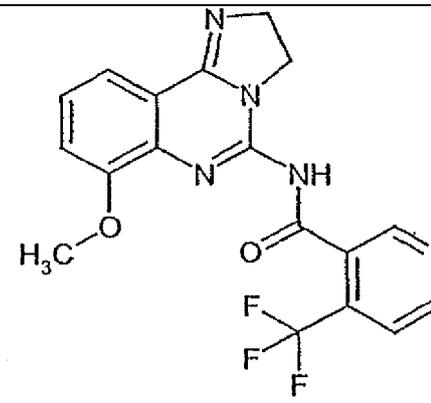
2-98	 <p>Chemical structure of 2-(4-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylidenehydrazinylidene pyridin-2-ylidenehydrazinylidene. The structure features a 4-chlorophenyl group attached to the 2-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The 3-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected via a hydrazinylidene group to the 2-position of a pyridine ring. The text "ClH" is present next to the structure.</p>	362,22	327	249	B
2-99	 <p>Chemical structure of 2-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylidenehydrazinylidene pyridin-2-ylidenehydrazinylidene. The structure features a 3-fluorophenyl group attached to the 2-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The 3-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected via a hydrazinylidene group to the 2-position of a pyridine ring.</p>	309,31	310	243	B
2-100	 <p>Chemical structure of 2-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylidenehydrazinylidene pyridin-2-ylidenehydrazinylidene. The structure features a 3-fluorophenyl group attached to the 2-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The 3-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected via a hydrazinylidene group to the 2-position of a pyridine ring. The text "ClH" is present next to the structure.</p>	345,77	310	288	A
2-101	 <p>Chemical structure of 2-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylidenehydrazinylidene indolizine-2-ylidenehydrazinylidene. The structure features a 3-fluorophenyl group attached to the 2-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The 3-position of the imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected via a hydrazinylidene group to the 2-position of an indolizine ring system.</p>	348,34	349	>300	A

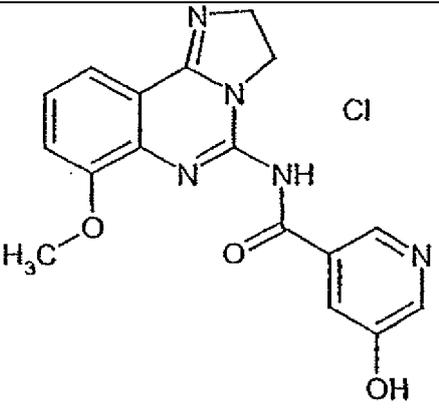
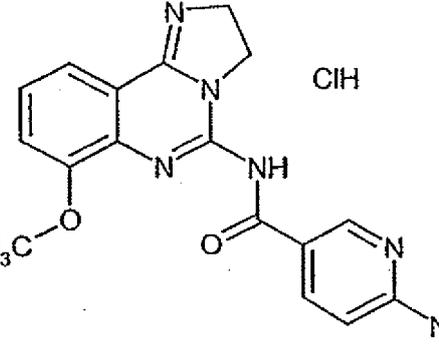
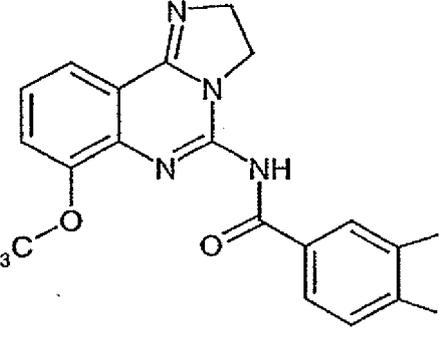
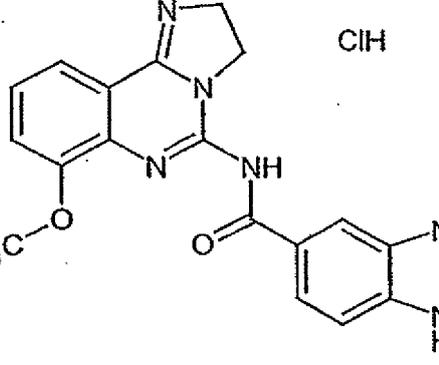
2-102	 <p>ClH</p>	384,80	349	>300	A
2-103	 <p>ClH</p>	362,22	326	>280	B
2-104	 <p>ClH</p>	382,81	383	>280	B
2-105	 <p>ClH</p>	419,27	383	>280	A

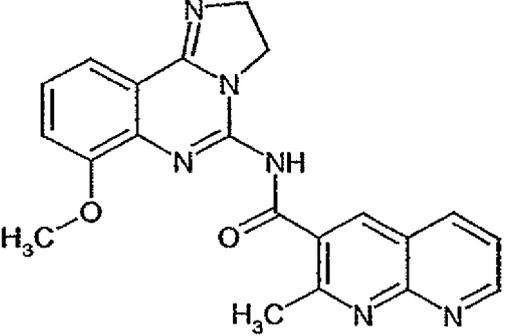
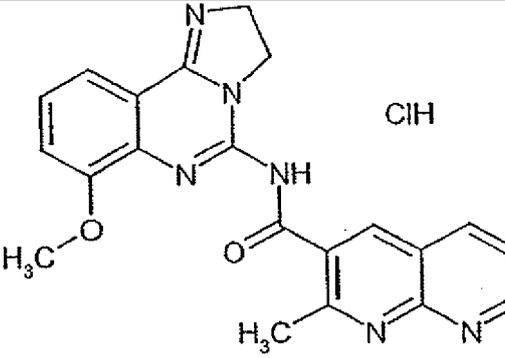
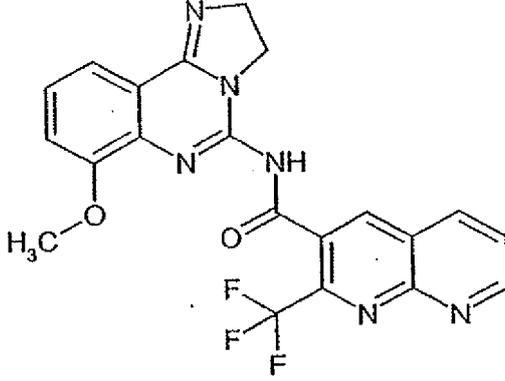
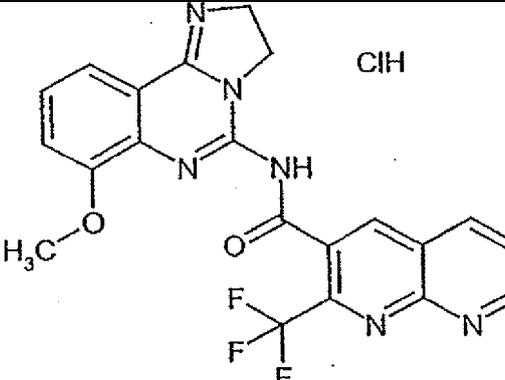
2-106	 <p>Chemical structure of 2-(4-chlorophenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidenehydrazide-3-ylidenehydrazide. The structure features a 1H-imidazo[1,2-a]pyridine core with a chlorine atom at the 4-position of the benzene ring and a hydrazide group at the 3-position. The hydrazide group is further substituted with a 1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidene group. The label "ClH" is present.</p>	401,26	365	>280	B
2-107	 <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidenehydrazide-3-ylidenehydrazide. The structure features a 1H-imidazo[1,2-a]pyridine core with a methyl group at the 4-position of the benzene ring and a hydrazide group at the 3-position. The hydrazide group is further substituted with a 1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidene group.</p>	305,34	306	244	B
2-108	 <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidenehydrazide-3-ylidenehydrazide. The structure features a 1H-imidazo[1,2-a]pyridine core with a methyl group at the 4-position of the benzene ring and a hydrazide group at the 3-position. The hydrazide group is further substituted with a 1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidene group. The label "ClH" is present.</p>	341,80	306	>290	B
2-109	 <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidenehydrazide-3-ylidenehydrazide. The structure features a 1H-imidazo[1,2-a]pyridine core with a methyl group at the 4-position of the benzene ring and a hydrazide group at the 3-position. The hydrazide group is further substituted with a 1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylidene group.</p>	344,38	345	>290	A

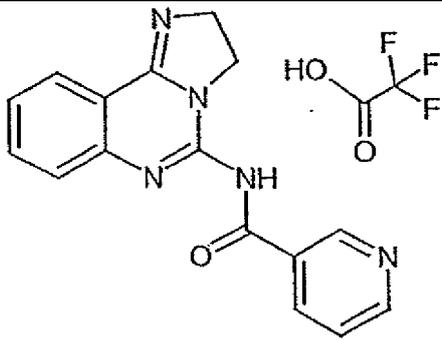
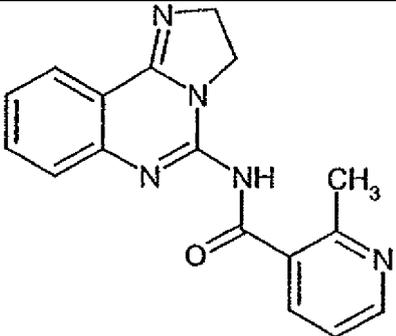
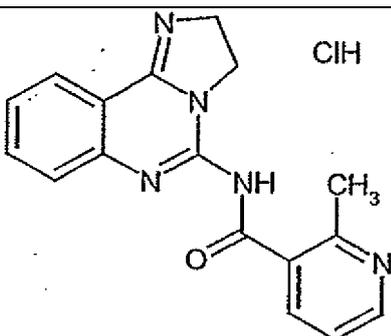
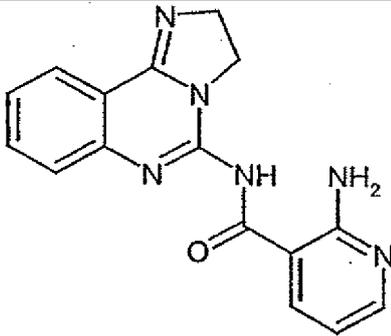
2-110	 <p>ClH</p>	380,84	345	>290	A
2-111	 <p>ClH</p>	395,77	360	263	A
2-112	 <p>ClH</p>	398,35	399	286	A
2-113	 <p>ClH</p>	434,81	399	270	A

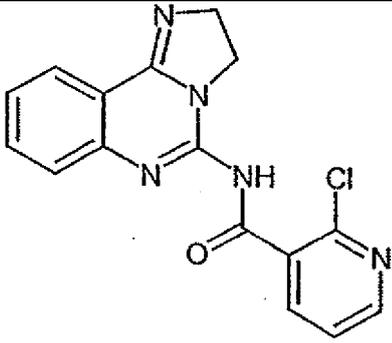
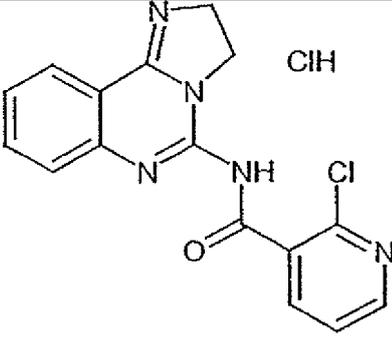
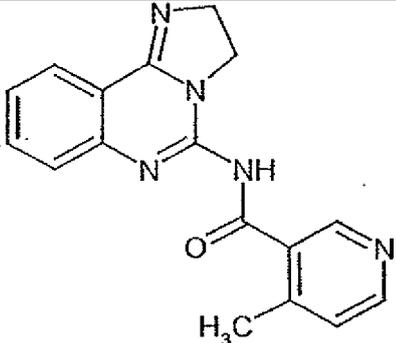
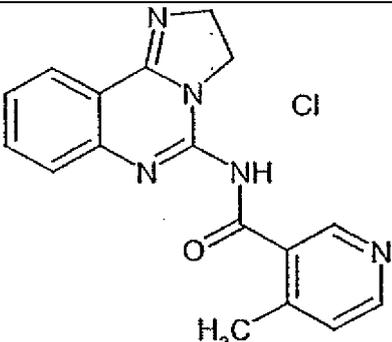
2-114		321,34	322	110	A
2-115	 ClH	357,80	322	237 (desc.)	A
2-116		335,37	335	204-205	B
2-117	 ClH	371,83	335	251 (desc.)	A

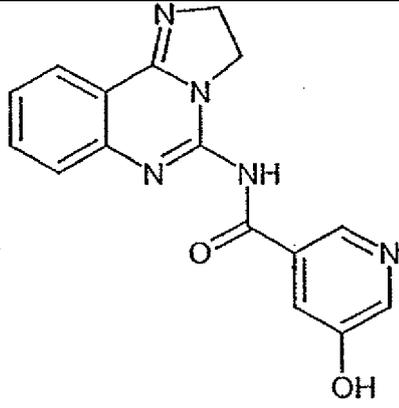
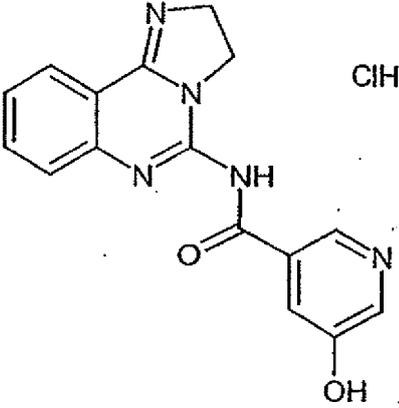
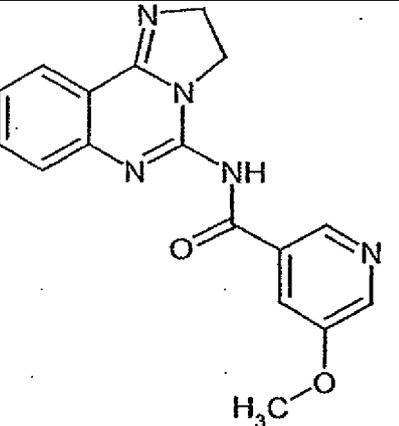
2-118	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carbonyl chloride. It features a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]quinoline ring system, with a carbonyl chloride group at the 3-position.</p>	355,79	355	185 (desc.)	A
2-119	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide hydrochloride. It features a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]quinoline ring system, with a carboxamide group at the 3-position. The structure is shown as a hydrochloride salt (ClH).</p>	392,25	355	266 (desc.)	A
2-120	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide hydrochloride. It features a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]quinoline ring system, with a carboxamide group at the 3-position. The structure is shown as a hydrochloride salt (ClH).</p>	371,83	335	220 (desc.)	A
2-121	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]quinoline-3-carboxamide hydrochloride. It features a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position of a 1H-imidazo[4,5-b]quinoline ring system, with a carboxamide group at the 3-position. The structure is shown as a hydrochloride salt (ClH).</p>	389,34	389	144-145	B

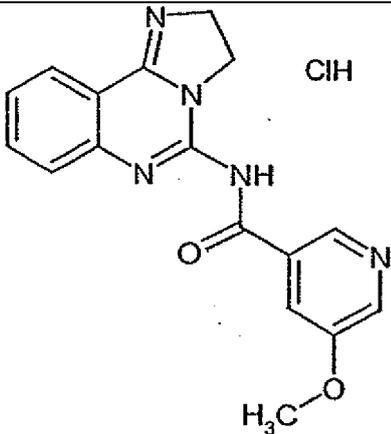
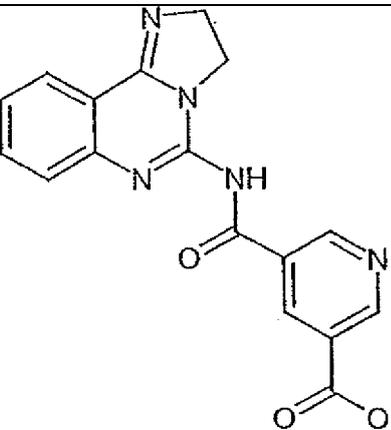
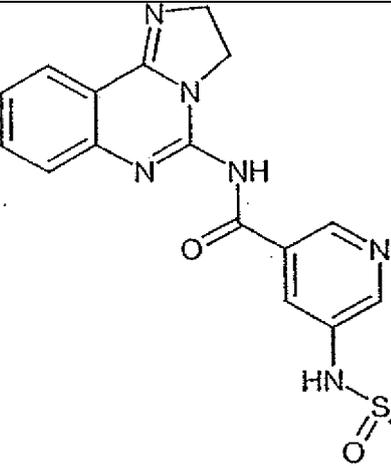
2-122		373,80	338	285 (desc.)	A
2-123		372,82	337	296	A
2-124		360,38	361	287	A
2-125		396,84	361	238	A

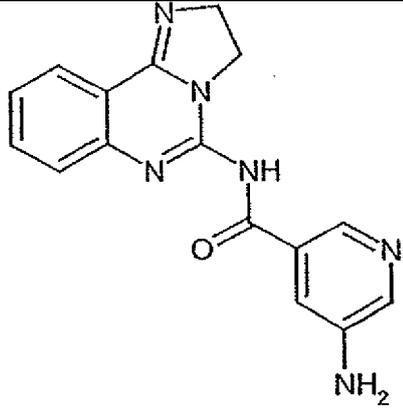
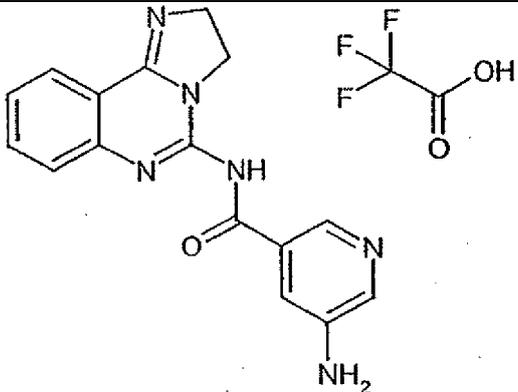
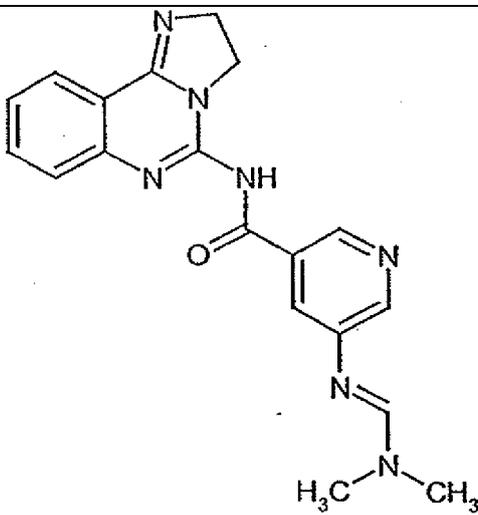
2-126		386,42	386	183-184	A
2-127	 ClH	422,88	386	225 (desc.)	A
2-128		440,39	440	214 (desc.)	A
2-129	 ClH	476,85	440	226 (desc.)	A

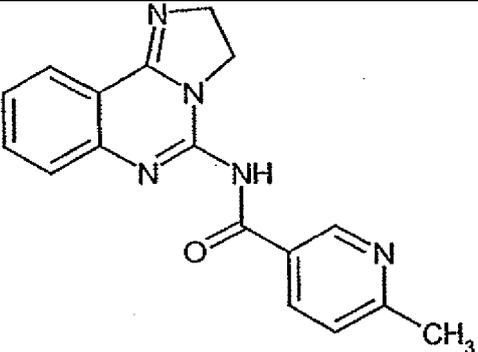
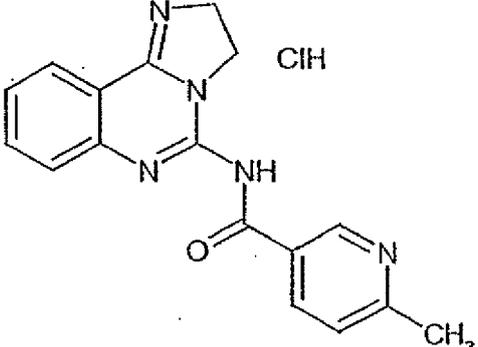
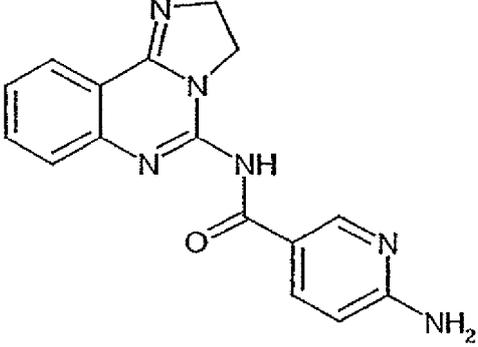
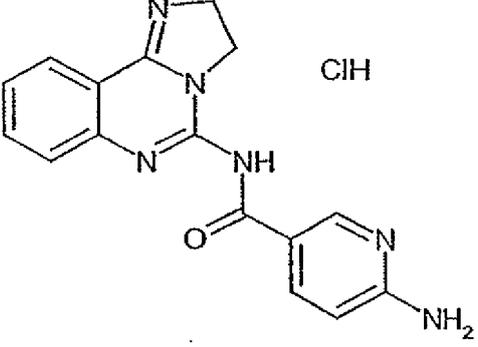
2-130		405,34	292	237-239	A
2-131		305,34	306	193-194	B
2-132		341,80	306	277 (desc.)	B
2-133		306,33	306	215 (desc.)	B

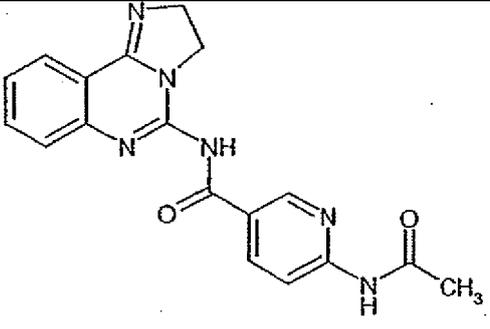
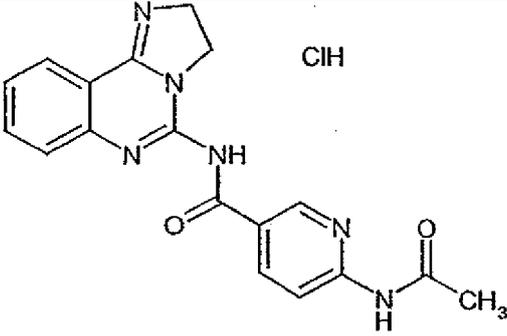
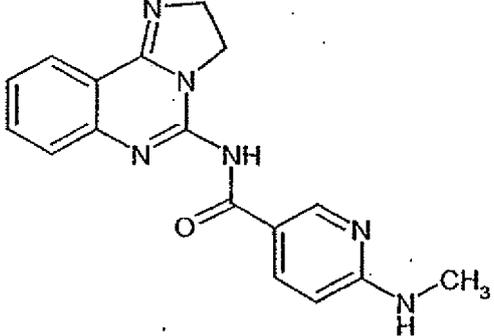
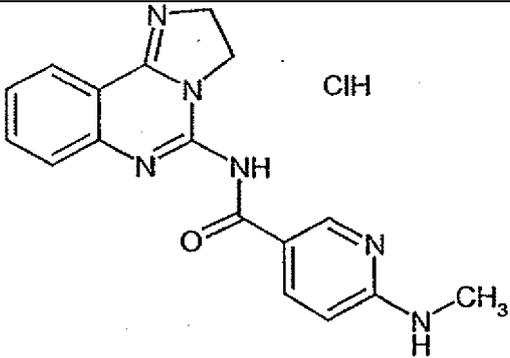
2-134	 <chem>C1=CC=C2N3C(=N1)C(=N2)NC(=O)N3c4cc(Cl)nc4</chem>	325,76	326	198-199	A
2-135	 <chem>C1=CC=C2N3C(=N1)C(=N2)NC(=O)N3c4cc(Cl)nc4.[Cl-]</chem>	362,22	326	340 (desc.)	B
2-136	 <chem>C1=CC=C2N3C(=N1)C(=N2)NC(=O)N3c4cc(C)nc4</chem>	305,34	305	194-195	B
2-137	 <chem>C1=CC=C2N3C(=N1)C(=N2)NC(=O)N3c4cc(C)nc4.[Cl-]</chem>	341,80	305	291 (desc.)	B

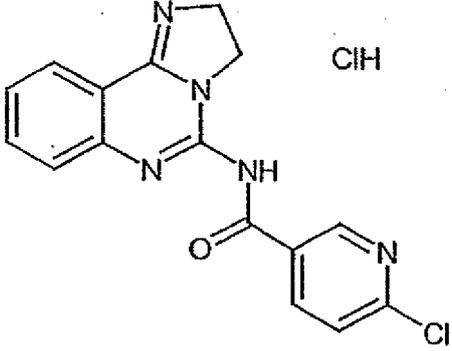
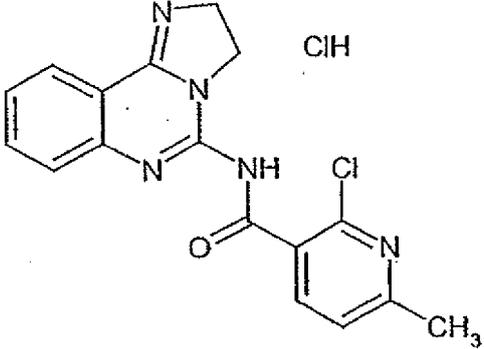
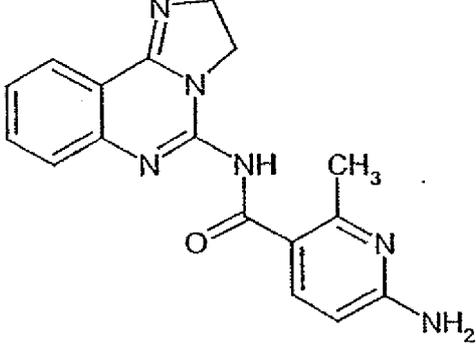
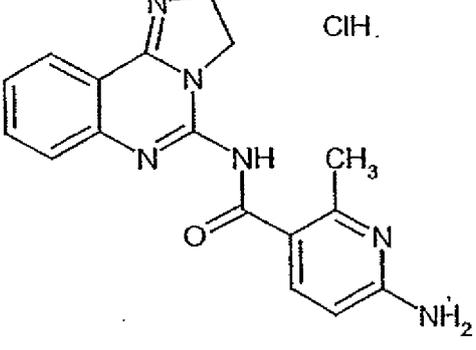
2-138	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)nicotinic acid. It consists of a benzimidazole ring system attached via an amino group to the 2-position of a pyridine ring, which also has a carboxylic acid group at the 3-position.</p>	307,31	307	273 (desc.)	A
2-139	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)nicotinic acid hydrochloride. The structure is identical to 2-138, but includes the text "ClH" indicating the hydrochloride salt form.</p>	343,78	307	296-297	A
2-140	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)3-methoxynicotinic acid. It is similar to 2-138, but the pyridine ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position instead of a hydroxyl group.</p>	321,34	321	219 (desc.)	B

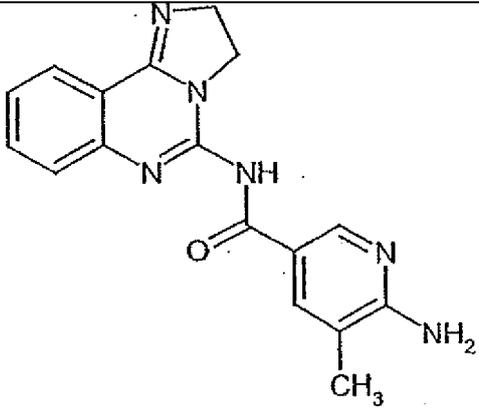
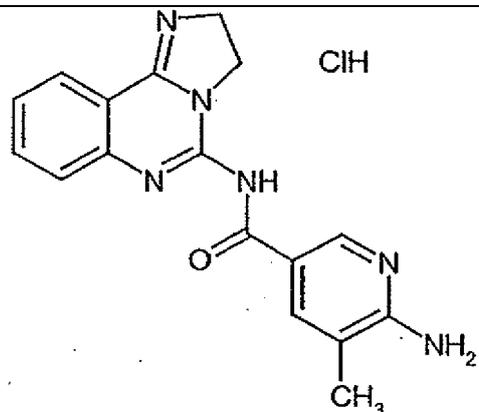
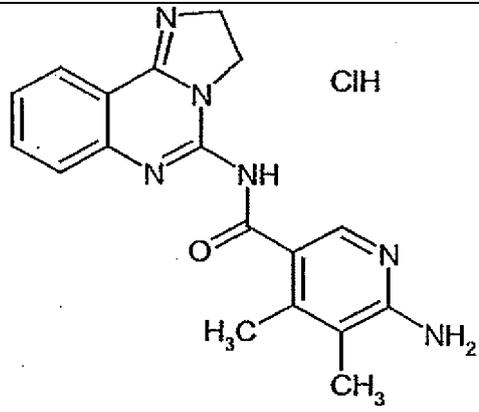
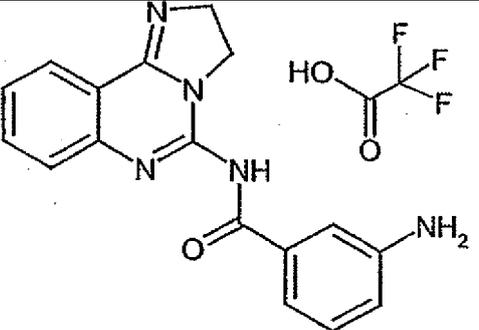
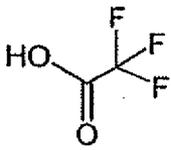
2-141	 <p>ClH</p>	357,80	321	272 (desc.)	B
2-142		335,32	336	358-359	B
2-143		384,42	385	265-269	A

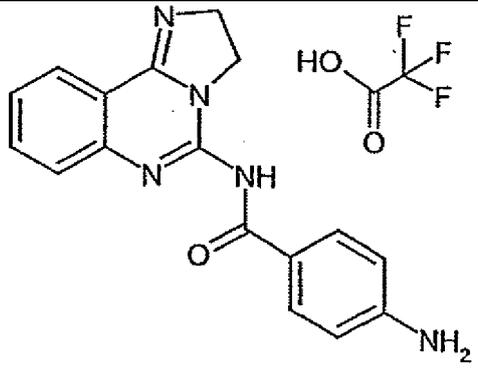
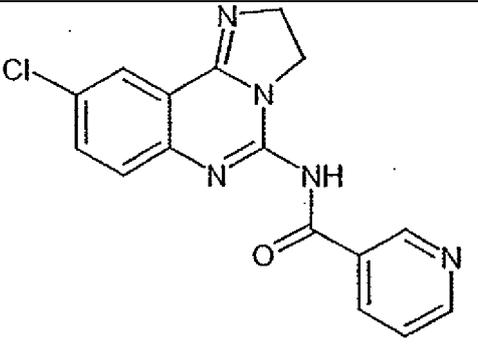
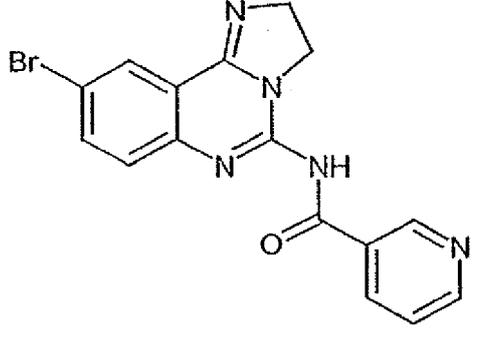
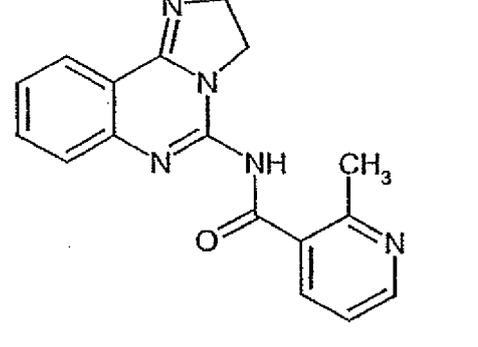
2-144	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)amino)nicotinamide. It consists of a benzimidazole ring system connected via an amino group to the 2-position of a nicotinamide ring.</p>	306,33	307	263-266	A
2-145	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)amino)nicotinamide and trifluoroacetic acid. The structure shows the benzimidazole derivative and a trifluoroacetic acid molecule (CF₃COOH).</p>	420,35	307	229 (desc.)	B
2-146	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)amino)-N-(dimethylamino)nicotinamide. It features the benzimidazole derivative connected to the 2-position of a nicotinamide ring, which is further substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>	361,41	362	219 (desc.)	B

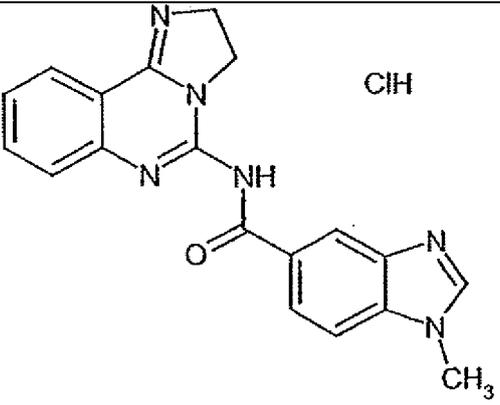
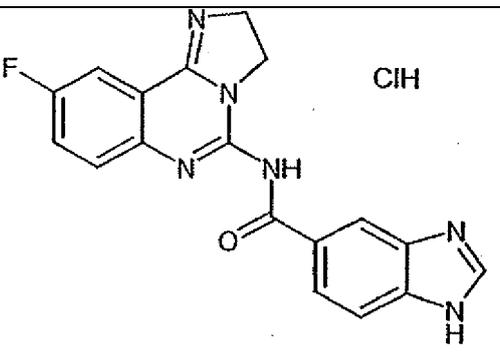
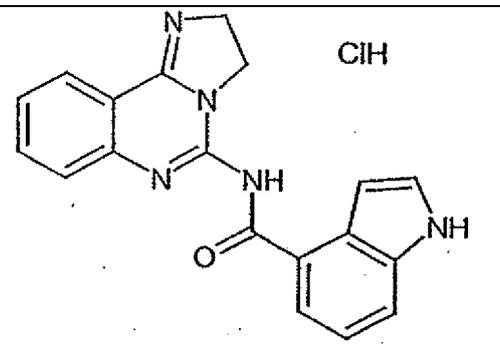
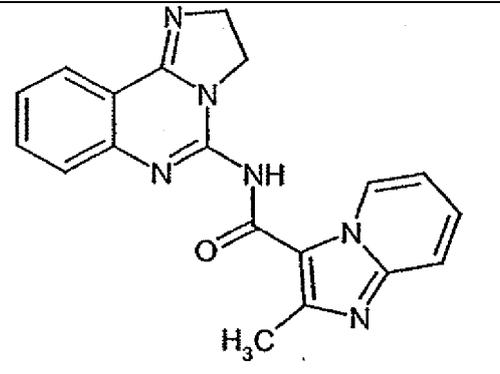
2-147	 <p>Chemical structure of 2-((3-methylpyridin-4-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It consists of an imidazo[1,2-a]pyridine core with an amino group at position 2, which is substituted with a 3-methylpyridin-4-yl group.</p>	305,34	306	195-196	A
2-148	 <p>Chemical structure of 2-((3-methylpyridin-4-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine hydrochloride. It consists of the same core as 2-147, but with a hydrochloride salt form indicated by "ClH".</p>	341,80	306	310 (desc.)	A
2-149	 <p>Chemical structure of 2-((2-aminopyridin-4-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It consists of an imidazo[1,2-a]pyridine core with an amino group at position 2, which is substituted with a 2-aminopyridin-4-yl group.</p>	306,33	307	>300	A
2-150	 <p>Chemical structure of 2-((2-aminopyridin-4-yl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine hydrochloride. It consists of the same core as 2-149, but with a hydrochloride salt form indicated by "ClH".</p>	342,79	307	290 (desc.)	A

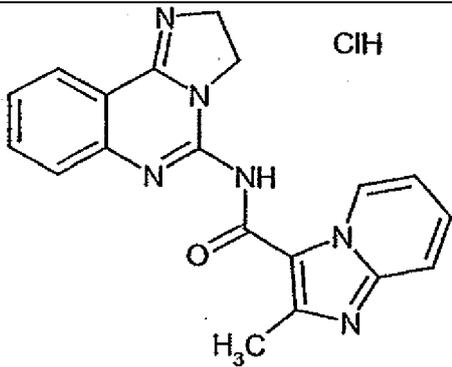
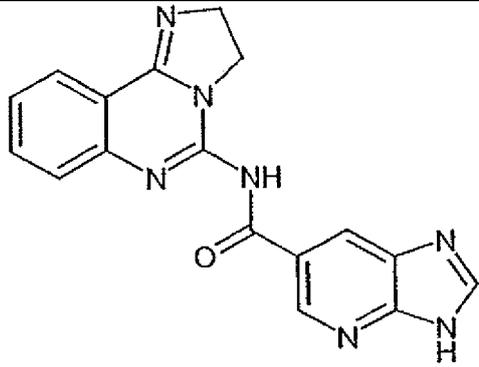
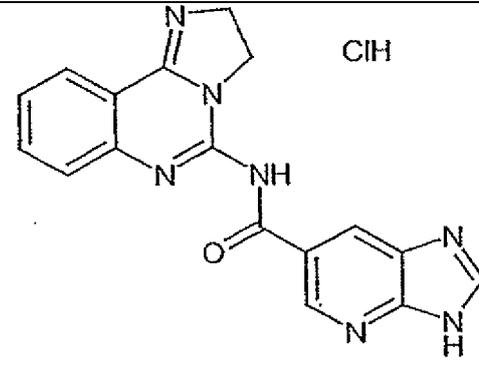
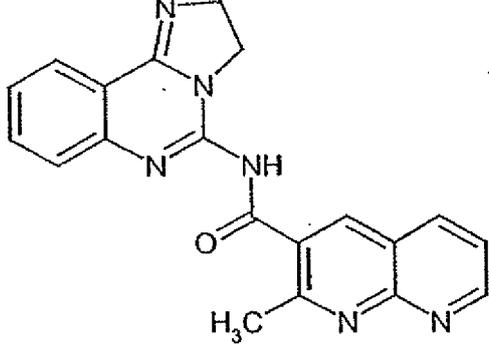
2-151	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2)N4C=CN=C4</chem>	348,37	349	320 (desc.)	A
2-152	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1NC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2)N4C=CN=C4.Cl</chem>	384,83	349	312 (desc.)	A
2-153	 <chem>CNc1ccc(cc1NC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2)N4C=CN=C4</chem>	320,36	320	196-197	B
2-154	 <chem>CNc1ccc(cc1NC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2)N4C=CN=C4.Cl</chem>	356,82	320	300 (desc.)	B

2-155	 <p>ClH</p>	362,22	326	324 (desc.)	B
2-156	 <p>ClH</p>	376,25	340	287 (desc.)	B
2-157		320,36	321	146-148	B
2-158	 <p>ClH.</p>	356,82	321	289 (desc.)	B

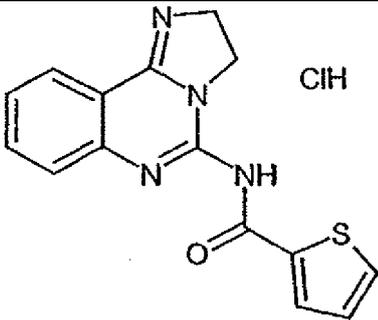
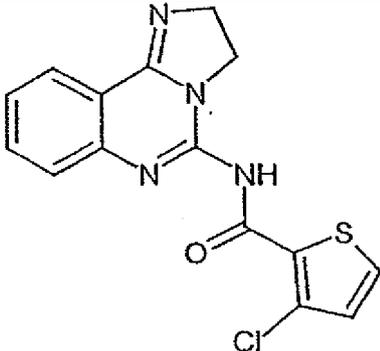
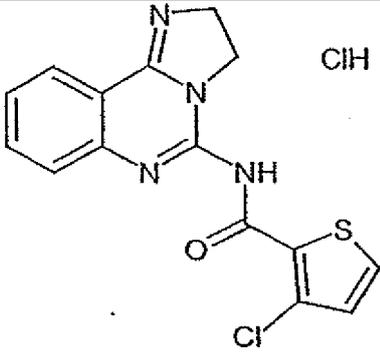
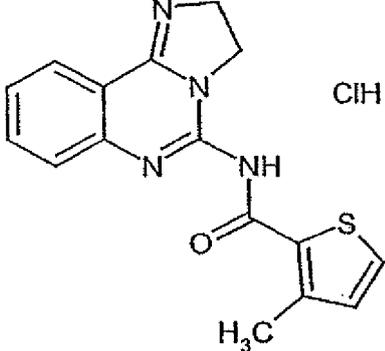
2-159		320,36	320	246-247	B
2-160	 ClH	356,82	320	311 (desc.)	B
2-161	 ClH	370,84	334	298 (desc.)	B
2-162	 	419,37	306	191 (desc.)	B

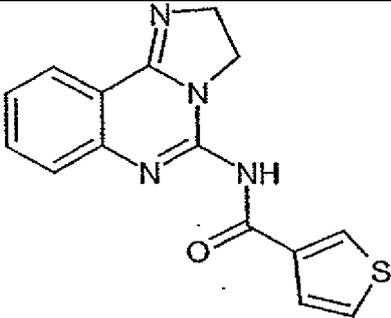
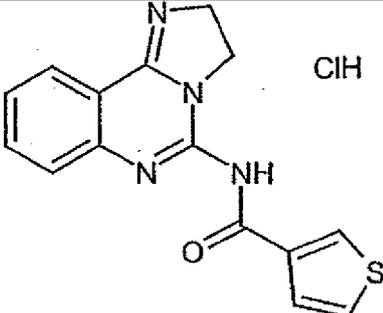
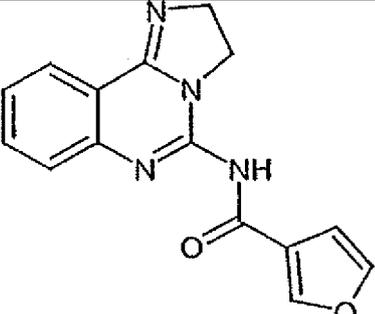
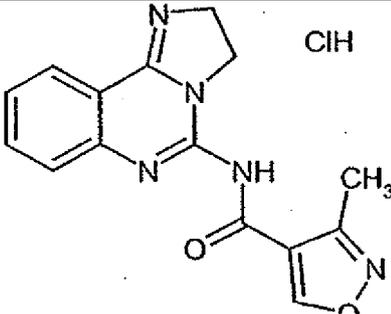
2-163		419,37	306	232 (desc.)	B
2-164		461,40	348	247 (desc.)	A
2-165		328,76	292	291 (desc.)	B
2-166		444,38	331	221 (desc.)	A

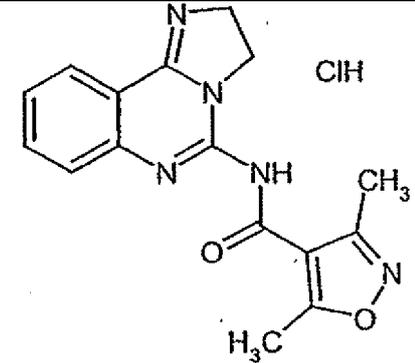
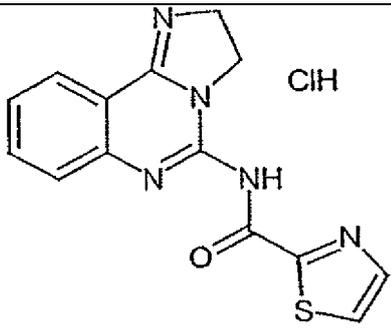
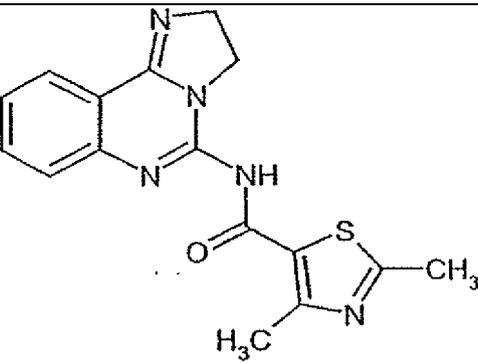
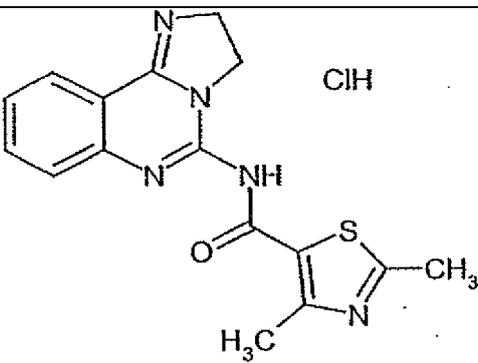
2-167	 <p>ClH</p>	380,84	345	333 (desc.)	B
2-168	 <p>ClH</p>	329,36	330	160 (desc.)	B
2-169	 <p>ClH</p>	365,83	330	295 (desc.)	B
2-170	 <p>H₃C</p>	344,38	345	277-279	B

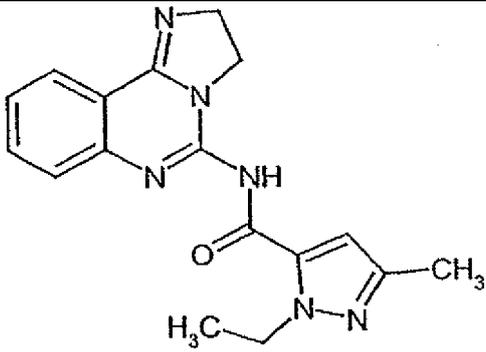
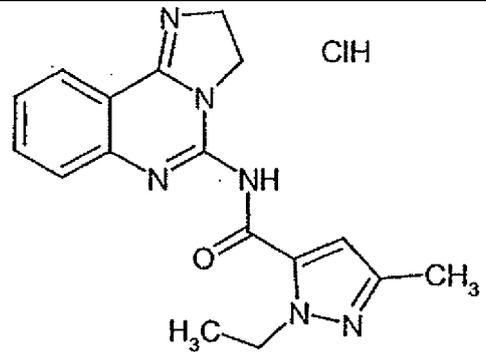
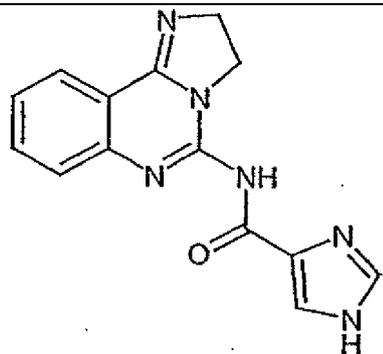
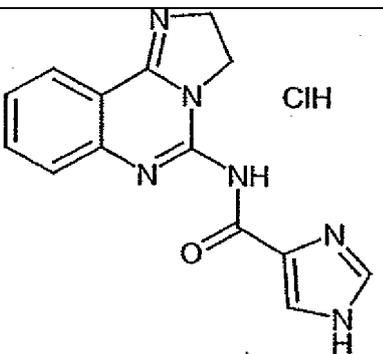
2-171	 <p>ClH</p>	380,84	345	328 (desc.)	B
2-172		331,34	332	>300	A
2-173	 <p>ClH</p>	367,80	332	287 (desc.)	A
2-174		356,39	356	296 (desc.)	B

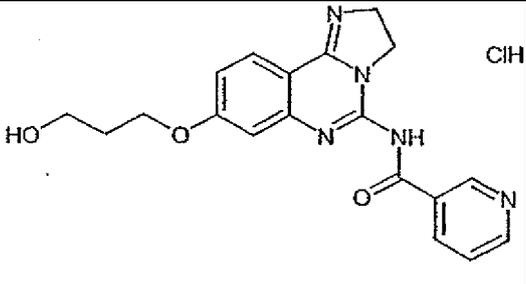
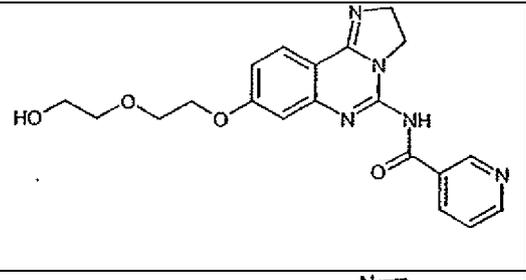
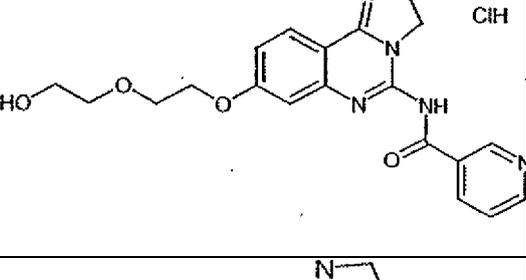
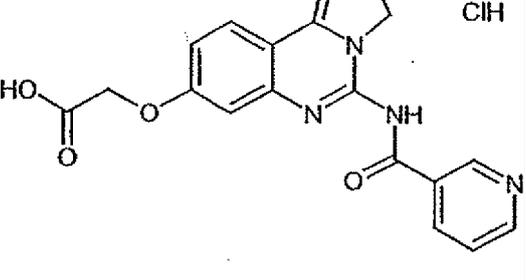
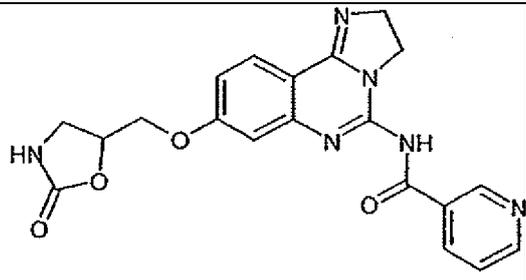
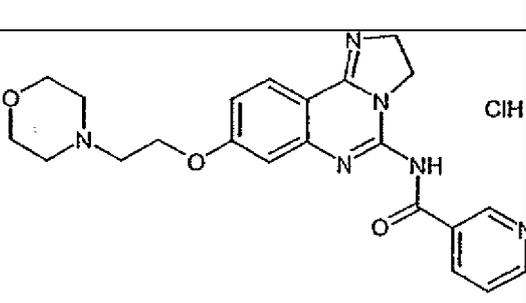
2-175	<p>ClH</p>	392,85	356	270 (desc.)	B
2-176	<p>ClH</p>	446,82	410	248-249	B
2-177	<p>ClH</p>	342,36	342	275 (desc.)	B
2-178	<p>ClH</p>	296,35	297	187-188	B

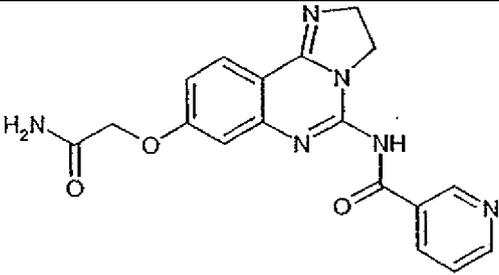
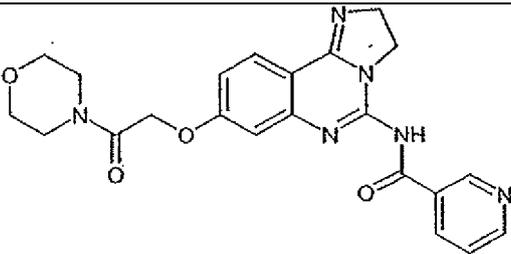
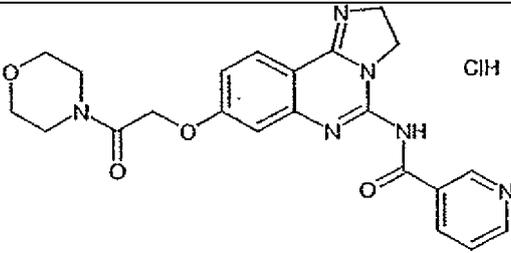
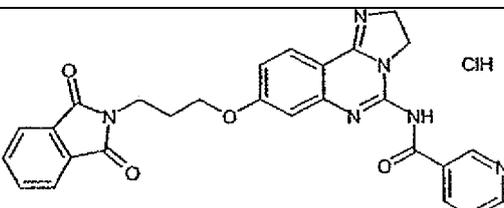
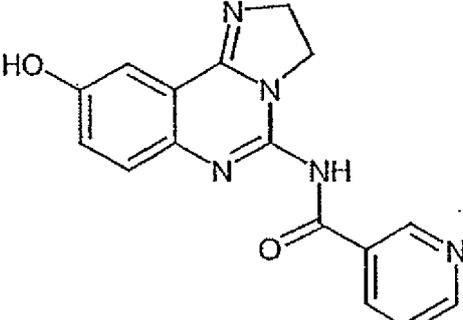
2-179	 <p>Chemical structure of 2-(5-thienyl)acetamide hydrochloride derivative. The structure shows a benzimidazole ring system (a benzene ring fused to an imidazole ring) with an acetamide group (-NH-C(=O)-) attached to the 2-position of the imidazole ring. The acetamide group is further substituted with a thienyl ring (a five-membered ring containing one sulfur atom). The text "ClH" is written next to the structure, indicating it is a hydrochloride salt.</p>	332,81	297	310 (desc.)	A
2-180	 <p>Chemical structure of 2-(4-chloro-5-thienyl)acetamide hydrochloride derivative. The structure is similar to the previous one, but the thienyl ring is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 4-position.</p>	330,80	330	198-199	B
2-181	 <p>Chemical structure of 2-(4-chloro-5-thienyl)acetamide hydrochloride derivative. The structure is identical to the previous one, showing a benzimidazole ring system with an acetamide group substituted with a 4-chloro-5-thienyl ring. The text "ClH" is written next to the structure.</p>	367,26	330	298 (desc.)	B
2-182	 <p>Chemical structure of 2-(4-methyl-5-thienyl)acetamide hydrochloride derivative. The structure is similar to the previous ones, but the thienyl ring is substituted with a methyl group (H₃C) at the 4-position. The text "ClH" is written next to the structure.</p>	346,84	310	>250	B

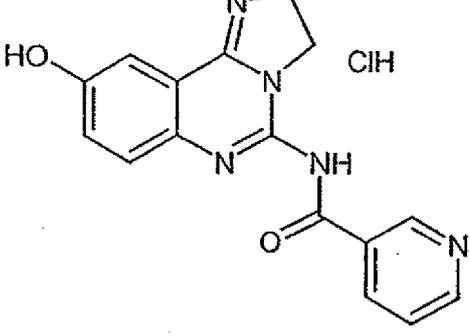
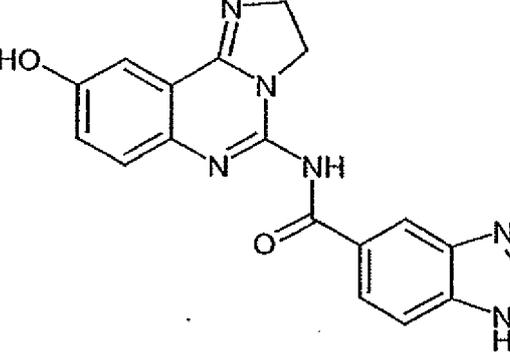
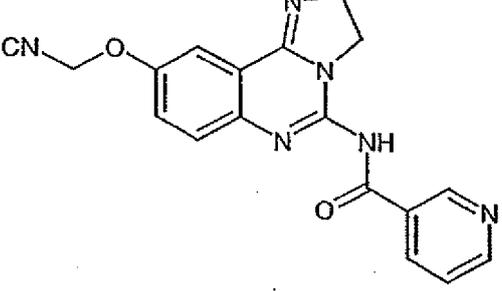
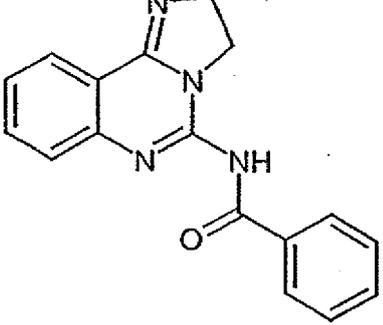
2-183	 <p>Chemical structure of 2-(2-thienyl)acetamide derivative. It features a benzimidazole ring system (a benzene ring fused to an imidazole ring) with an acetamide group (-NH-C(=O)-) attached to the 2-position of the imidazole ring. The acetamide group is further substituted with a 2-thienyl group (a five-membered ring containing one sulfur atom).</p>	296,35	297	167 (desc.)	B
2-184	 <p>Chemical structure of 2-(2-thienyl)acetamide derivative, identical to the structure in row 2-183. The text "ClH" is written to the right of the structure, indicating it is a hydrochloride salt.</p>	332,81	297	297 (desc.)	B
2-185	 <p>Chemical structure of 2-(2-furyl)acetamide derivative. It features a benzimidazole ring system with an acetamide group (-NH-C(=O)-) attached to the 2-position of the imidazole ring. The acetamide group is further substituted with a 2-furyl group (a five-membered ring containing one oxygen atom).</p>	280,29	280	217-218	B
2-186	 <p>Chemical structure of 2-(2-methyl-5-isoxazolyl)acetamide derivative. It features a benzimidazole ring system with an acetamide group (-NH-C(=O)-) attached to the 2-position of the imidazole ring. The acetamide group is further substituted with a 2-methyl-5-isoxazolyl group (a five-membered ring containing one oxygen and one nitrogen atom, with a methyl group (-CH₃) at the 2-position).</p>	331,76	295	285 (desc.)	B

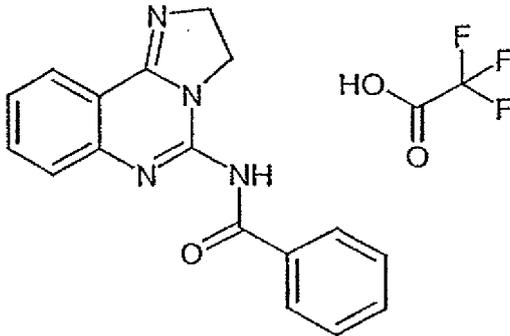
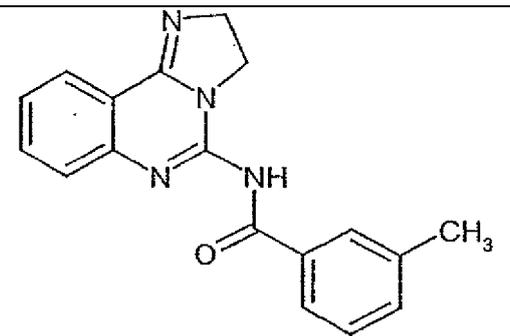
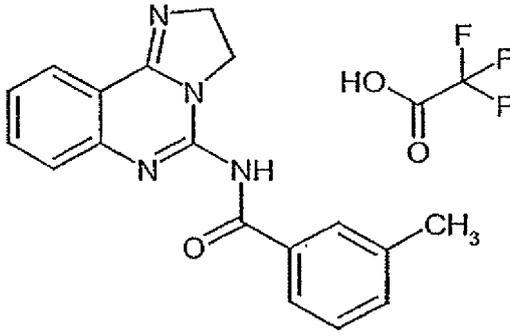
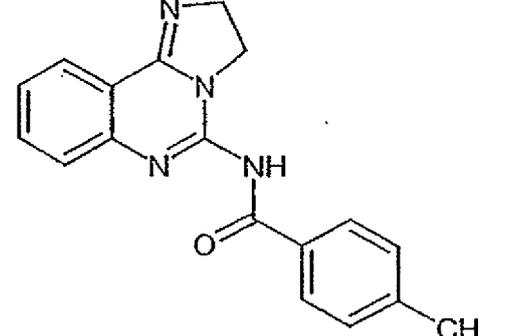
2-187		345,79	309	280-281	B
2-188		333,80	298	306 (desc.)	B
2-189		325,39	326	243 (desc.)	B
2-190		361,86	326	289-290	A

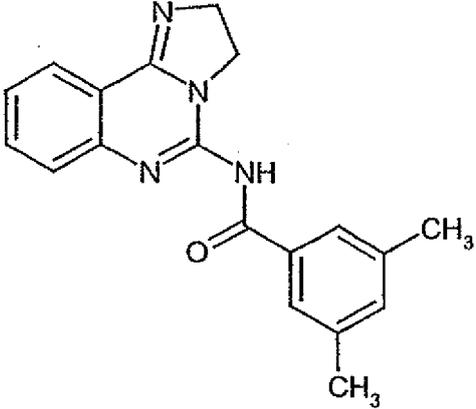
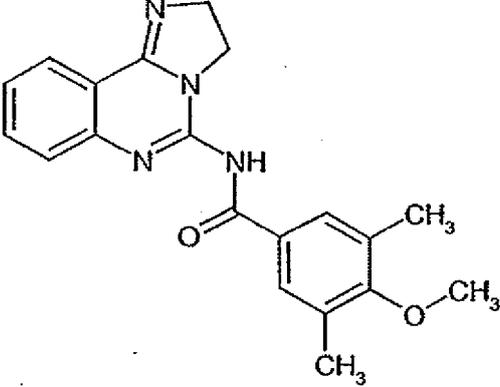
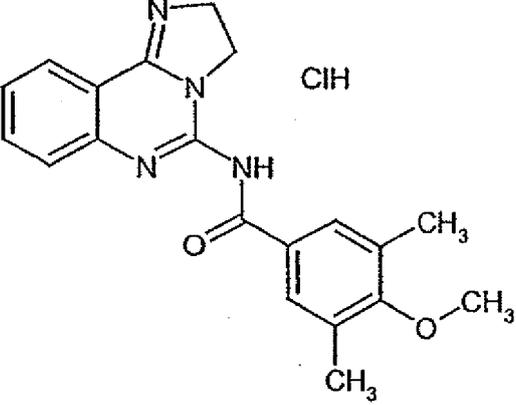
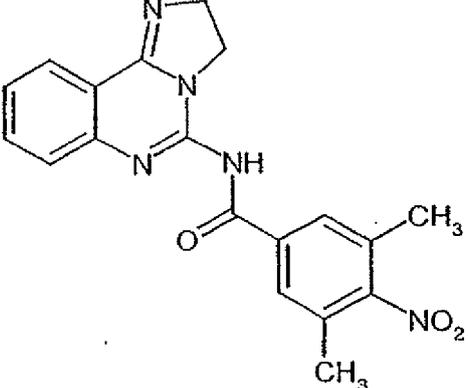
2-191		322,37	322	207-208	B
2-192		358,83	322	271-272	B
2-193		280,29	281	265 (desc.)	B
2-194		316,75	281	309-310	B

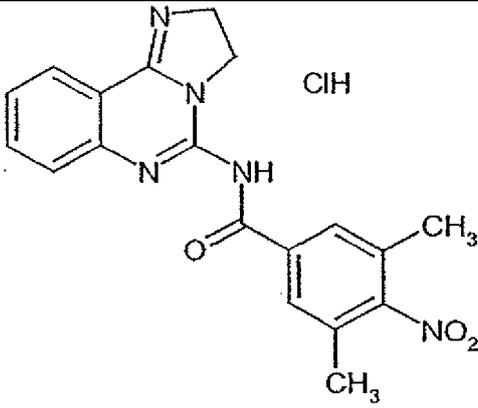
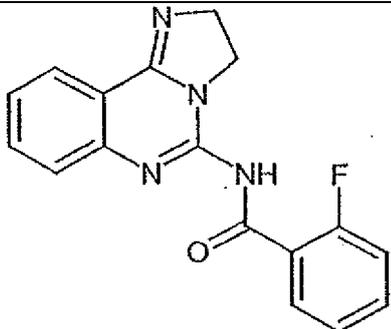
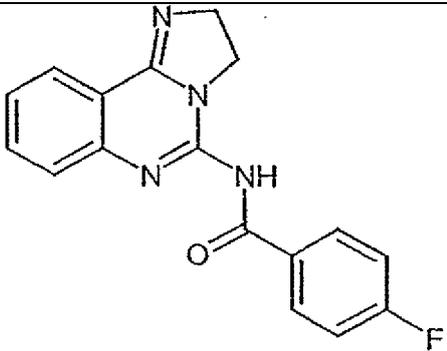
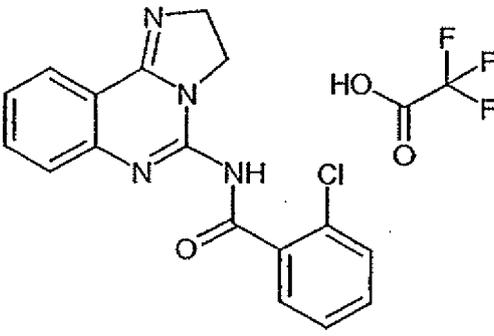
2-200	 ClH	401,86	366	243 (desc.)	B
2-201		395,42	396	181	B
2-202	 ClH	431,88	396	229 (desc.)	B
2-203	 ClH	401,81	366	231 (desc.)	B
2-204	 ClH	406,40	407	265-269 (desc.)	B
2-205	 ClH	456,94	421	243-247 (desc.)	B

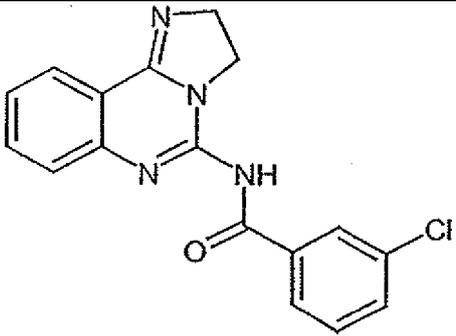
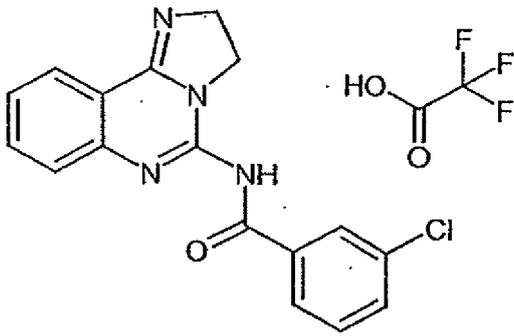
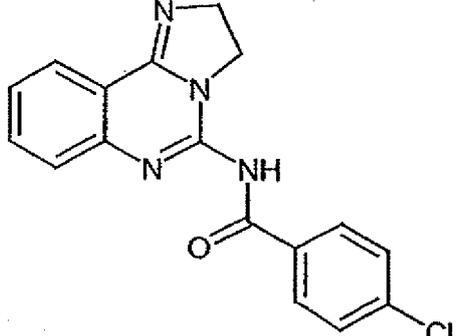
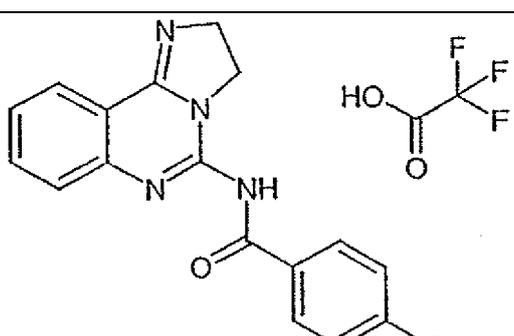
2-206		364,37	365	296	B
2-207		434,46	435	232-236 (desc.)	B
2-208		470,92	435	227	B
2-209		530,98	495	247	A
2-210		307,31	308	>300	B

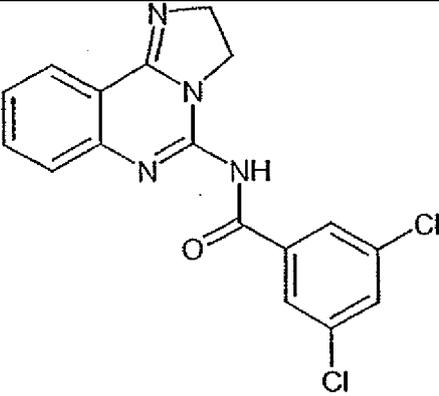
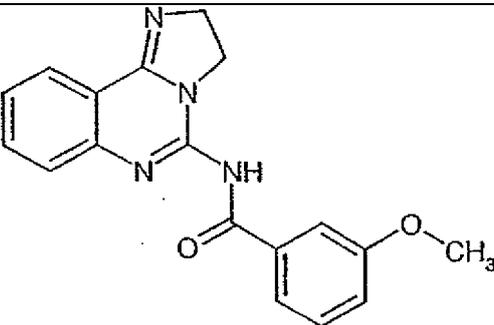
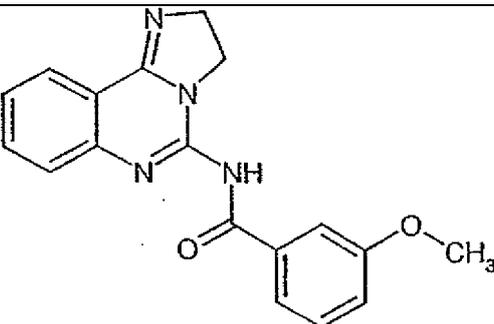
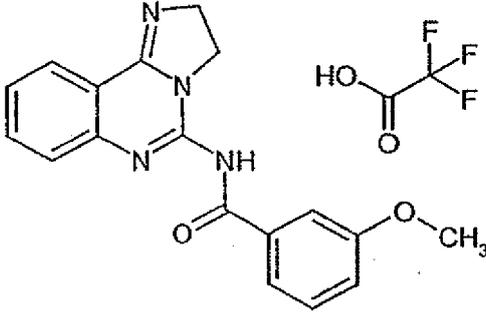
2-211		343,78	308	>300	A
2-212		346,35	347	296 (desc.)	B
2-213		346,35	347	209	B
2-214		290,33	291	201-203 (desc.)	C

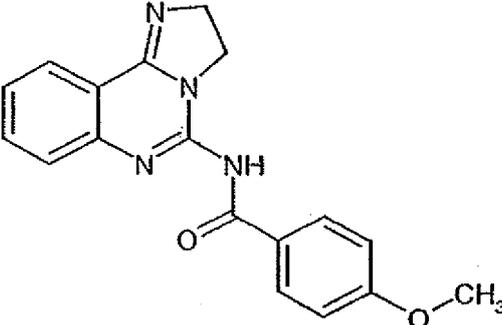
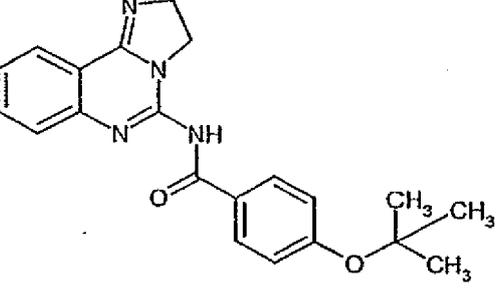
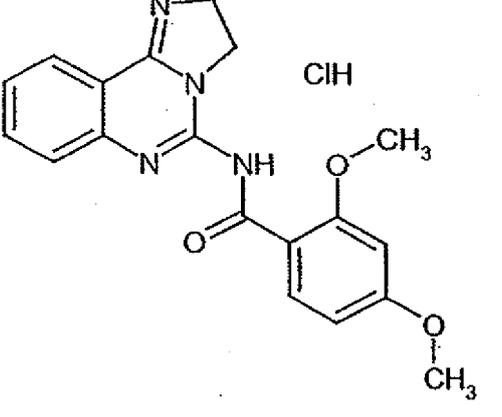
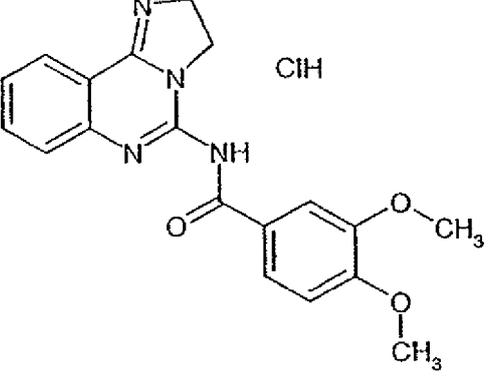
2-215		404,35	291	238-242	B
2-216		304,35	305	201-203	D
2-217		418,38	305	239-241	B
2-218		304,35	305	185-186	D

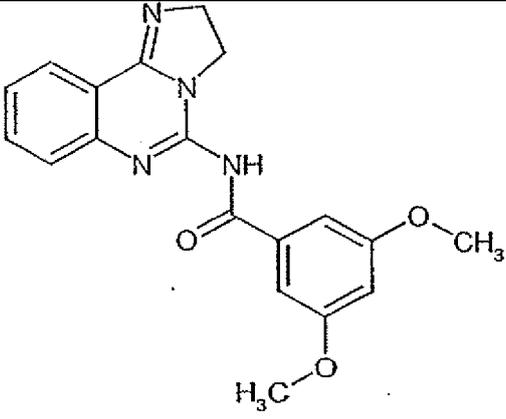
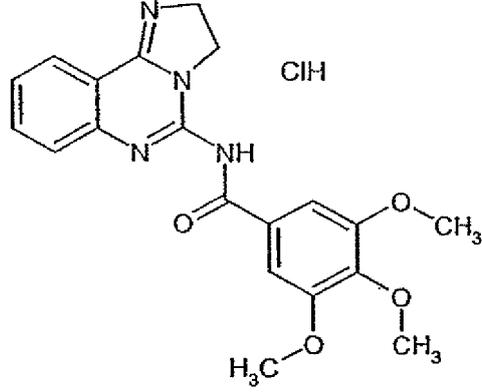
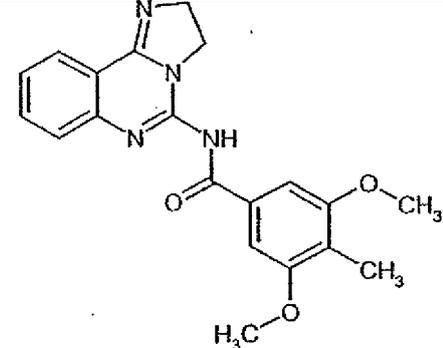
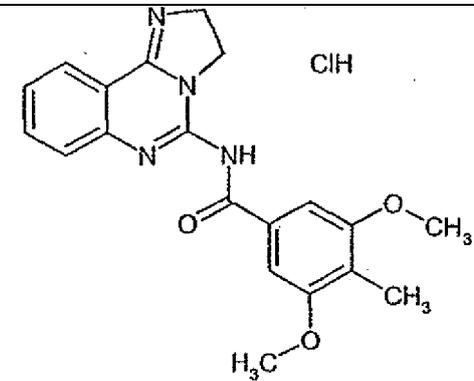
2-219		318,38	319	246-248	D
2-220		348,41	349	216-218	D
2-221		384,87	349	288 (desc.)	D
2-222		363,38	364	277 (desc.)	D

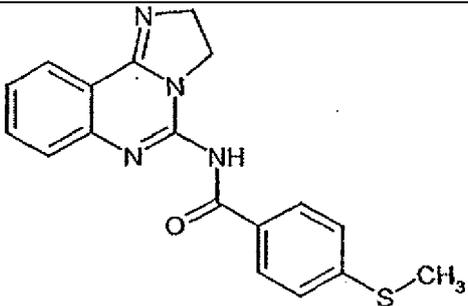
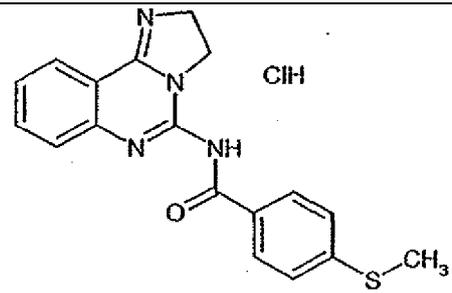
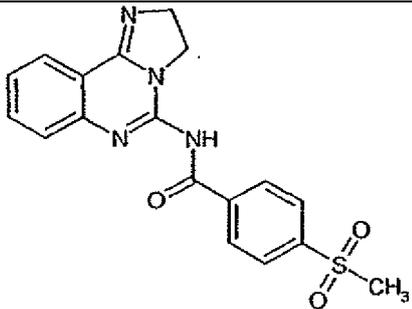
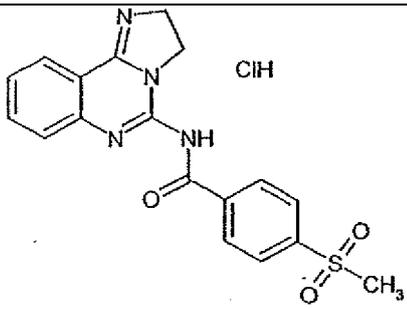
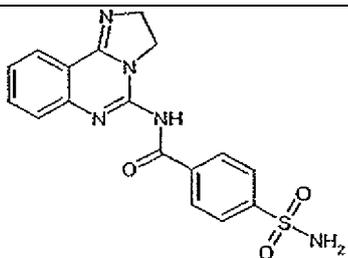
2-223	 <p>ClH</p>	399,84	364	313 (desc.)	D
2-224		308,32	309	202-204	C
2-225		308,32	309	210-212	D
2-226	 <p>HO-C(=O)-CF₃</p>	438,80	325	221-224	D

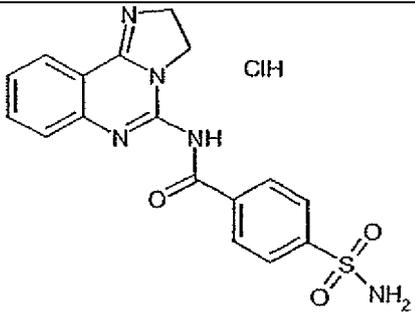
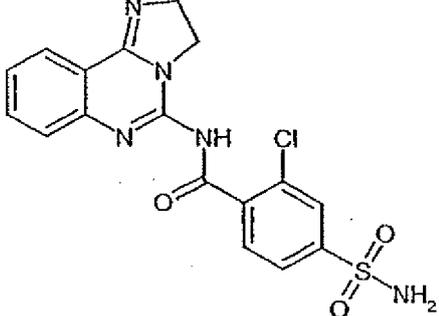
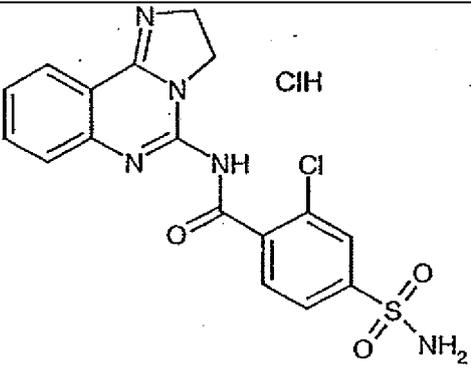
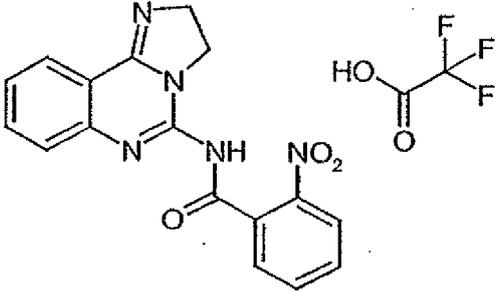
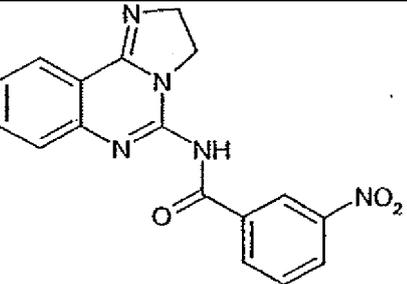
2-227	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	324,77	325	196-197	D
2-228	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2.C(F)(F)F(=O)O</chem>	438,80	325	233-235	C
2-229	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2</chem>	324,77	325	226-228	D
2-230	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)Nc2nc3ccccc3n2.C(F)(F)F(=O)O</chem>	438,80	325	243-245	D

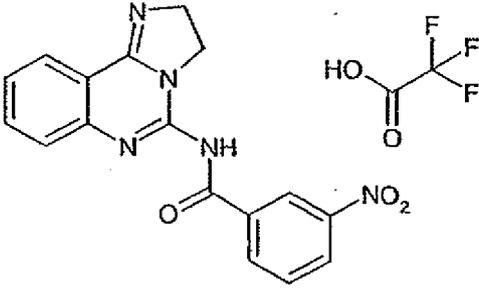
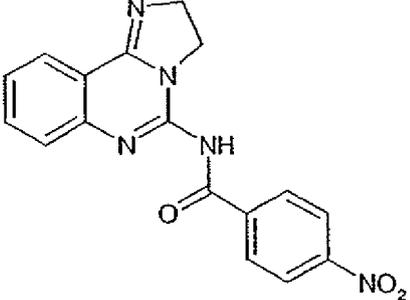
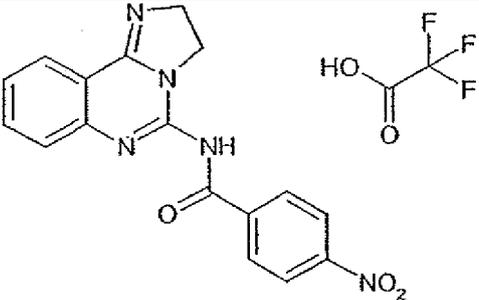
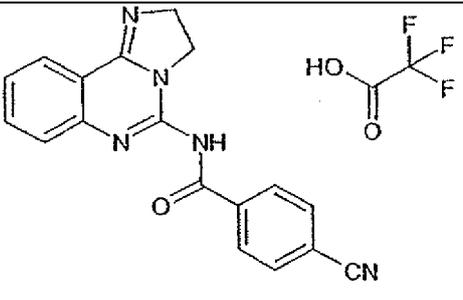
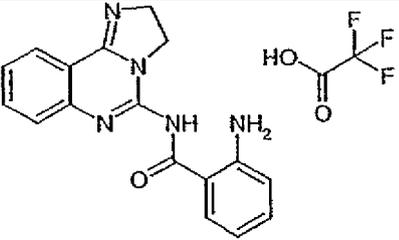
2-231	 <p>Chemical structure of 2-((3,5-dichlorophenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole core with a 3,5-dichlorophenyl group attached to the 2-position.</p>	359,22	358	268-269	D
2-232	 <p>Chemical structure of 2-((4-methoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole core with a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position.</p>	320,35	321	185-187	D
2-233	 <p>Chemical structure of 2-((4-methoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole core with a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position.</p>	320,35	321	202-204	D
2-234	 <p>Chemical structures of 2-((4-methoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine and 2,2,2-trifluoroacetic acid. The first structure is the same as in the previous rows. The second structure is 2,2,2-trifluoroacetic acid, shown as a separate molecule.</p>	434,38	321	209-211	C

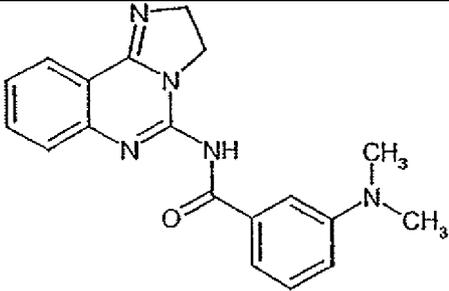
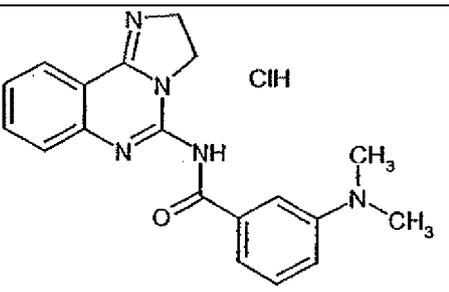
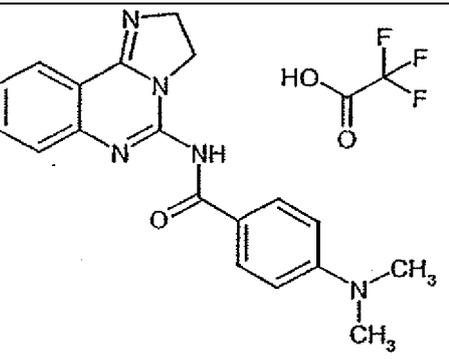
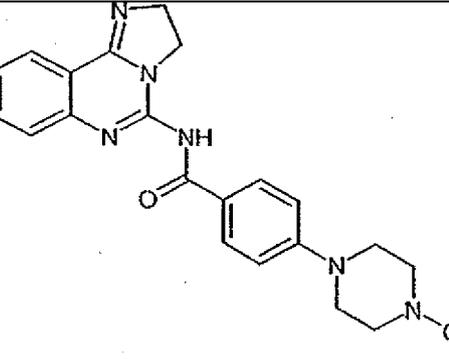
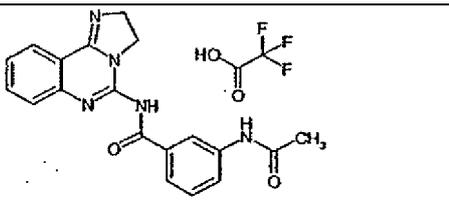
2-235	 <p>Chemical structure of 2-((4-methoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole ring system with a 4-methoxyphenyl group attached to the 2-position.</p>	320,35	321	300 (desc.)	D
2-236	 <p>Chemical structure of 2-((4-(tert-butyl)oxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole ring system with a 4-(tert-butyl)oxyphenyl group attached to the 2-position.</p>	362,44	363	>410	D
2-237	 <p>Chemical structure of 2-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole ring system with a 3,5-dimethoxyphenyl group attached to the 2-position. The text "ClH" is present above the structure.</p>	386,84	351	259 (desc.)	D
2-238	 <p>Chemical structure of 2-((3,4-dimethoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features a benzimidazole ring system with a 3,4-dimethoxyphenyl group attached to the 2-position. The text "ClH" is present above the structure.</p>	386,84	351	274 (desc.)	B

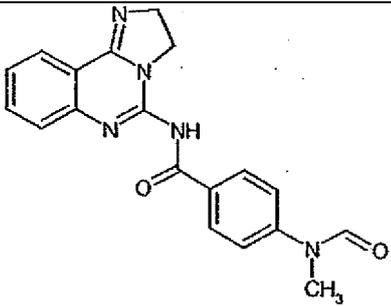
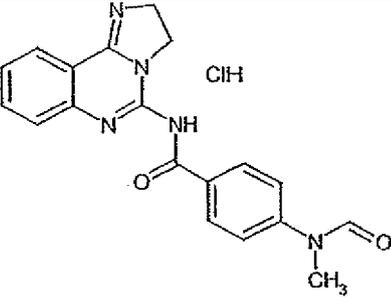
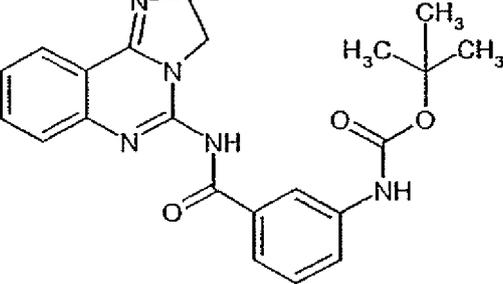
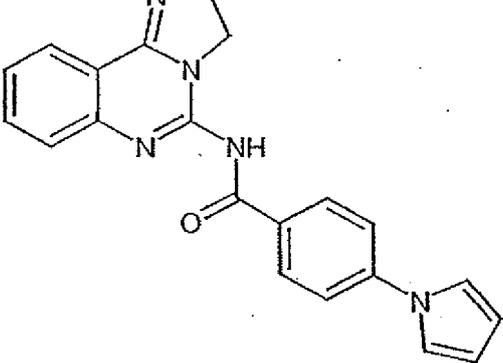
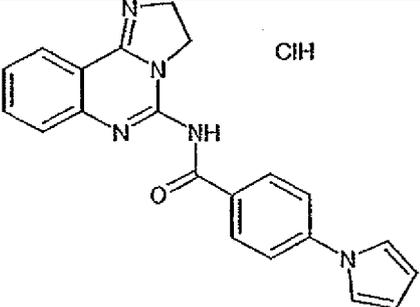
2-239	 <p>Chemical structure of 2-((3,4-dimethoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features an imidazo[1,2-a]pyridine core with an amino group at position 2, which is substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group.</p>	350,38	351	330 (desc.)	D
2-240	 <p>Chemical structure of 2-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine hydrochloride. It features an imidazo[1,2-a]pyridine core with an amino group at position 2, which is substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (ClH).</p>	416,87	381	291 (desc.)	D
2-241	 <p>Chemical structure of 2-((3-methoxy-4-methylphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine. It features an imidazo[1,2-a]pyridine core with an amino group at position 2, which is substituted with a 3-methoxy-4-methylphenyl group.</p>	364,41	365	248 (desc.)	D
2-242	 <p>Chemical structure of 2-((3-methoxy-4-methylphenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine hydrochloride. It features an imidazo[1,2-a]pyridine core with an amino group at position 2, which is substituted with a 3-methoxy-4-methylphenyl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (ClH).</p>	400,87	365	321 (desc.)	D

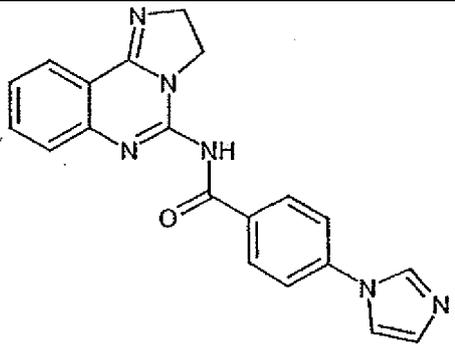
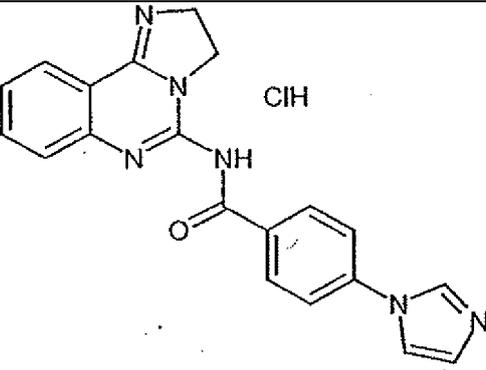
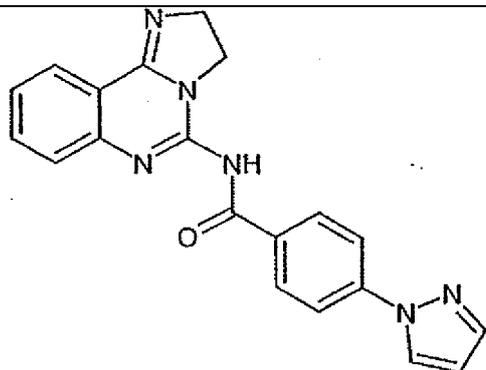
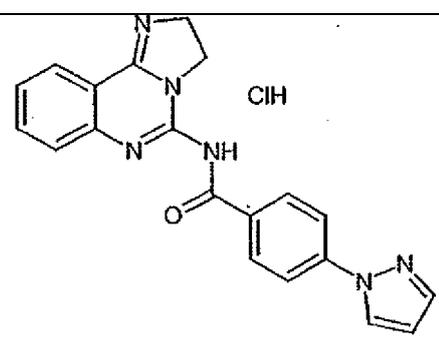
2-243		336,42	337	169-170	D
2-244		372,88	337	292 (desc.)	D
2-245		368,42	369	278 (desc.)	D
2-246		404,88	369	320 (desc.)	D
2-247		369,40	370	278 (desc.)	C

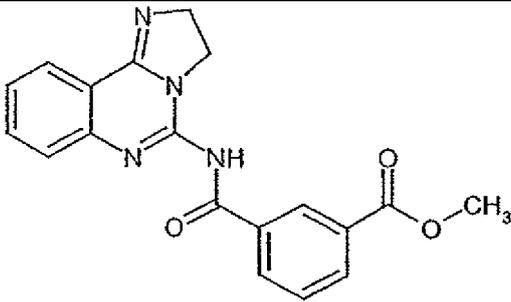
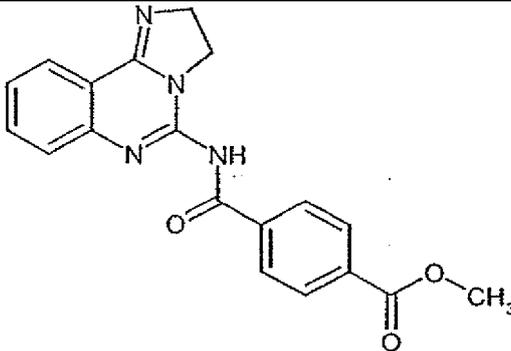
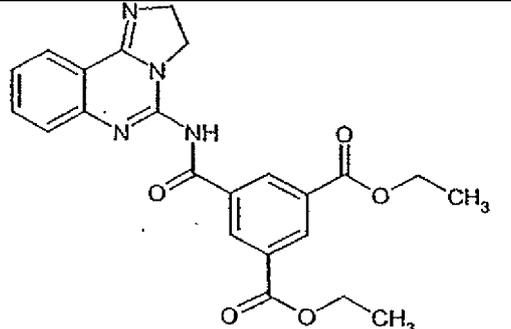
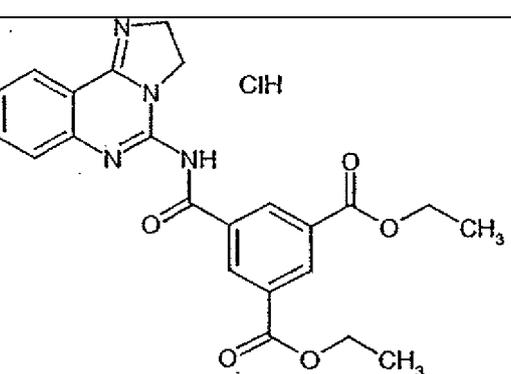
2-248		405,87	370	308 (desc.)	C
2-249		403,85	403	240 (desc.)	D
2-250		440,31	403	300 (desc.)	D
2-251		449,35	336	198-200	D
2-252		335,32	334	265-267	D

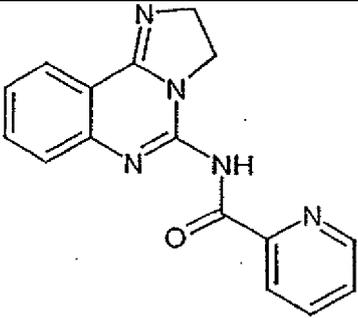
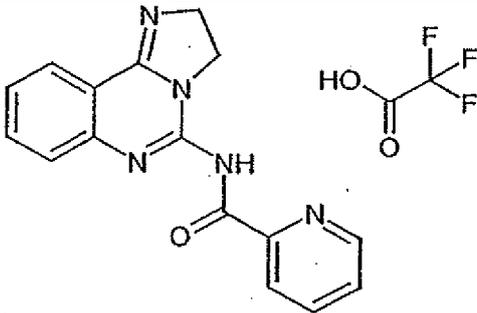
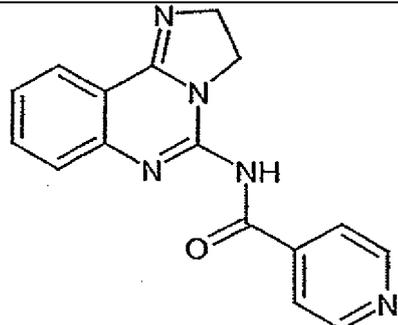
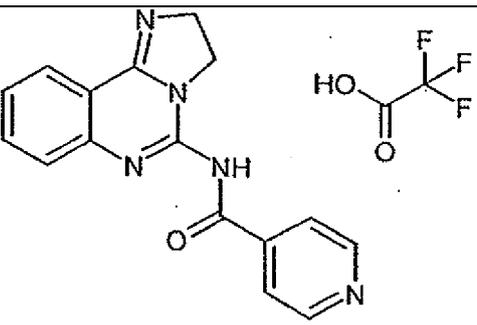
2-253	 <p>Chemical structure of 2-((3-nitrophenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine and trifluoroacetic acid.</p>	449,35	336	238-239	D
2-254	 <p>Chemical structure of 2-((4-nitrophenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine.</p>	335,32	334	279-281	D
2-255	 <p>Chemical structure of 2-((4-nitrophenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine and trifluoroacetic acid.</p>	449,35	336	265 (desc.)	D
2-256	 <p>Chemical structure of 2-((4-cyanophenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine and trifluoroacetic acid.</p>	429,36	316	248-250	D
2-257	 <p>Chemical structure of 2-((3-aminophenyl)amino)imidazo[1,2-a]pyridine and trifluoroacetic acid.</p>	419,37	306	175 (desc.)	D

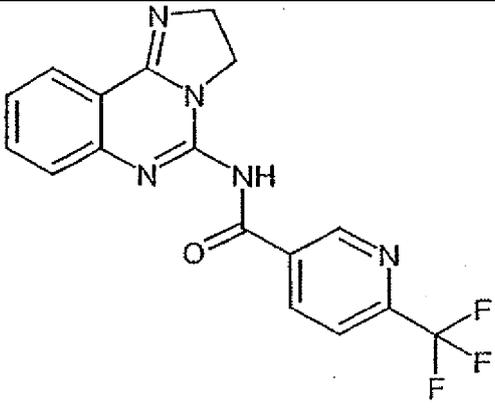
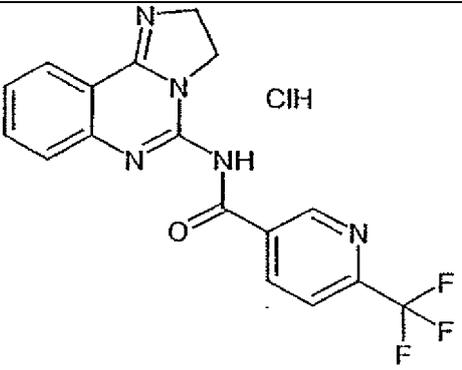
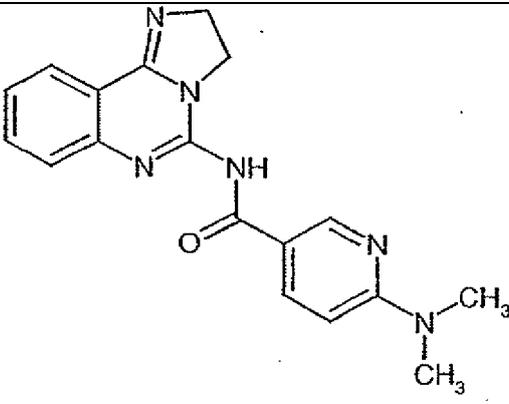
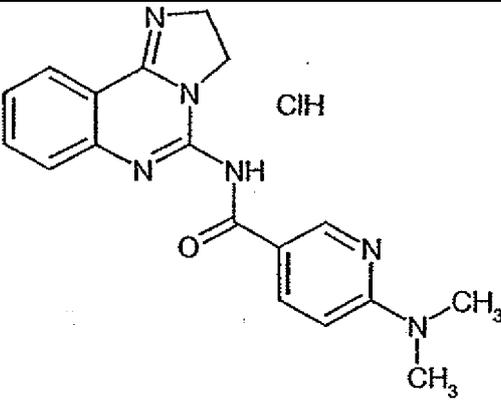
2-258		333,40	334	188-190	D
2-259		369,86	334	266 (desc.)	D
2-260		447,42	334	240 (desc.)	D
2-261		388,48	389	218-222	D
2-262		461,40	348	253 (desc.)	D

2-263		347,38	348	208-210	D
2-264		383,84	348	304 (desc.)	D
2-265		405,46	406	280 (desc.)	D
2-266		355,40	356	218-220	D
2-267		391,86	356	309 (desc.)	D

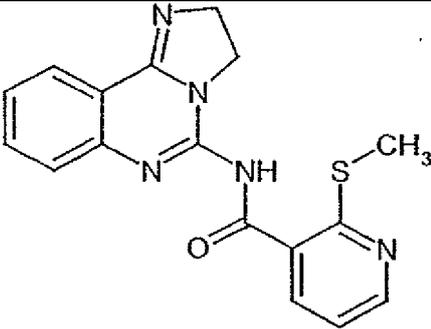
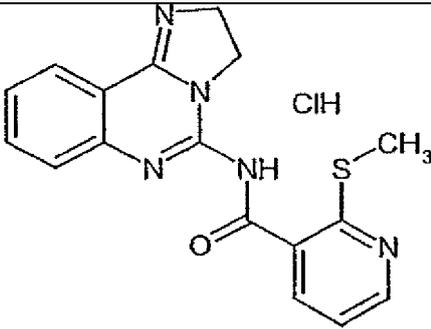
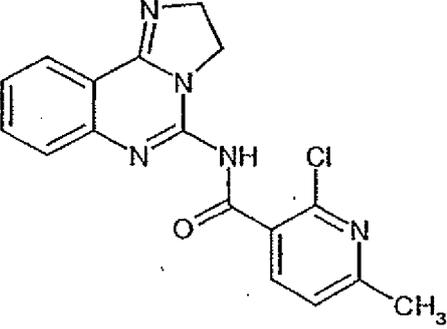
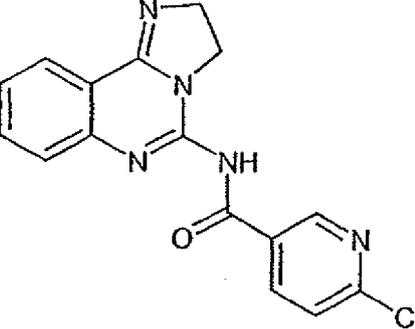
2-268	 <p>Chemical structure of 2-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)acetamide, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine. The structure consists of a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system connected via an amide bond to a 4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>	356,39	357	267 (desc.)	D
2-269	 <p>Chemical structure of 2-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)acetamide, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine hydrochloride. The structure is identical to 2-268, but includes the text "ClH" indicating the hydrochloride salt form.</p>	392,85	357	324 (desc.)	D
2-270	 <p>Chemical structure of 2-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)acetamide, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine. The structure is identical to 2-268.</p>	356,39	357	209-211	D
2-271	 <p>Chemical structure of 2-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)acetamide, 1H-imidazo[4,5-b]pyridine hydrochloride. The structure is identical to 2-269, but includes the text "ClH" indicating the hydrochloride salt form.</p>	392,85	357	319 (desc.)	D

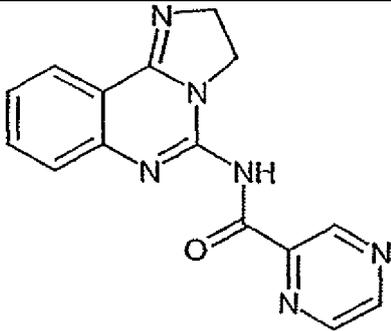
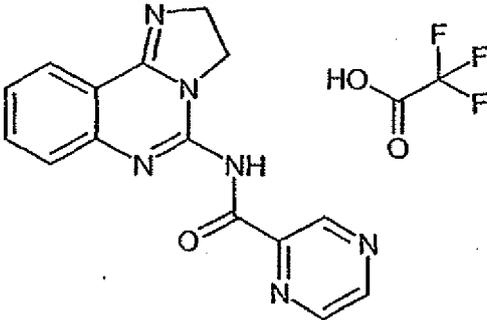
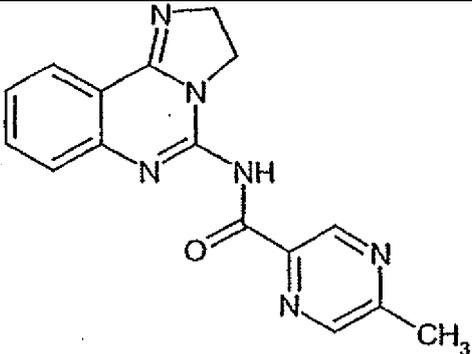
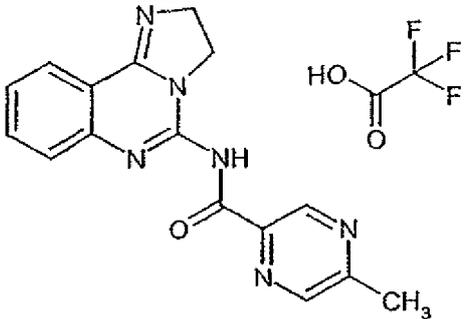
2-272	 <p>Chemical structure of 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)carbamoyl-4-methoxybenzene. It features a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system connected via a carbonyl group to a benzene ring, which has a methoxy group (-OCH₃) at the para position.</p>	348,36	349	224-226	D
2-273	 <p>Chemical structure of 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)carbamoylbenzene. It features a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system connected via a carbonyl group to a benzene ring.</p>	348,36	349	253-255	D
2-274	 <p>Chemical structure of 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)carbamoyl-3,5-diethoxybenzene. It features a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system connected via a carbonyl group to a benzene ring, which has two ethoxy groups (-OCH₂CH₃) at the meta positions.</p>	434,46	435	289 (desc.)	D
2-275	 <p>Chemical structure of 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)carbamoyl-3,5-diethoxybenzene hydrochloride. It features a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system connected via a carbonyl group to a benzene ring, which has two ethoxy groups (-OCH₂CH₃) at the meta positions. The structure is labeled with "ClH" above the imidazole ring, indicating it is a hydrochloride salt.</p>	470,92	435	282	D

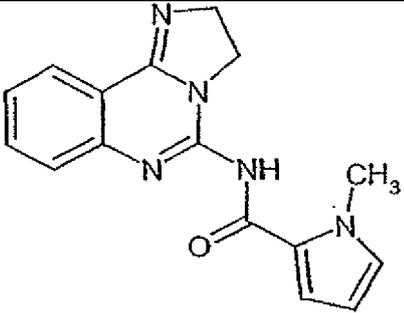
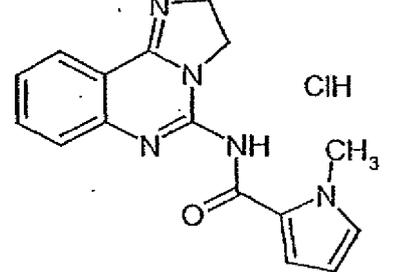
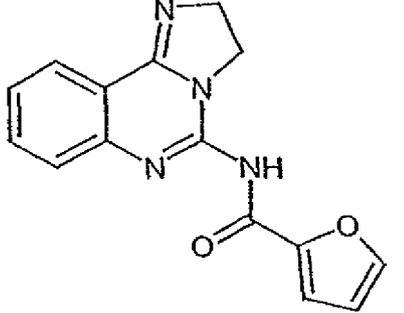
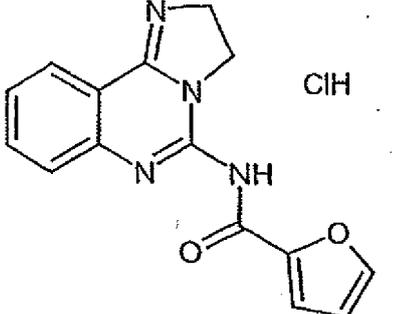
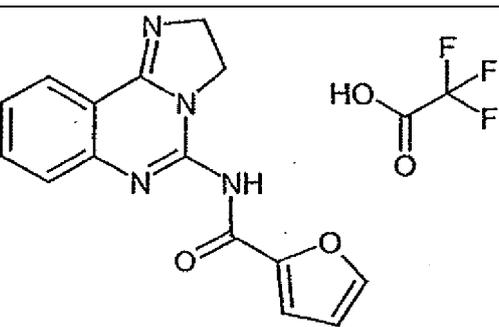
2-276		291,31	292	204-205	C
2-277		405,34	292	206 (desc.)	C
2-278		291,31	292	224-225	C
2-279		405,34	292	2310 (desc.)	C

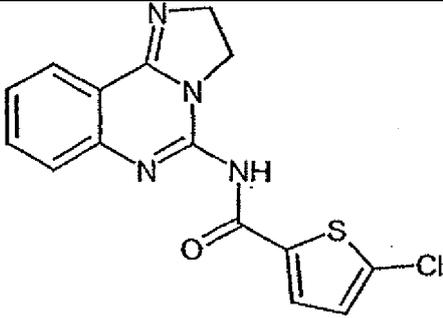
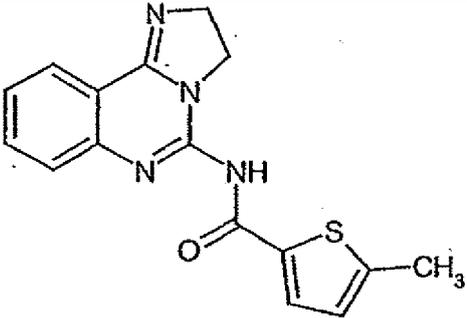
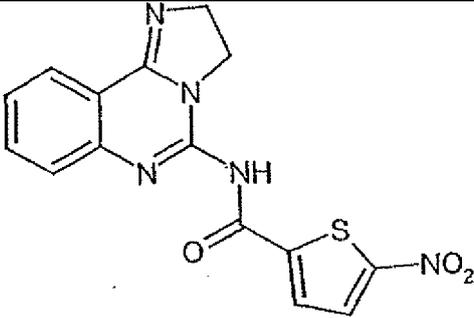
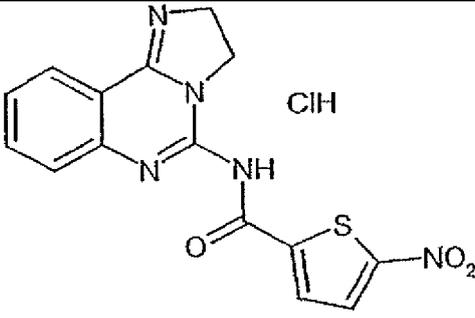
2-280	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C(=N1C=CC=C1)N=C2NC(=O)OCC(F)(F)F</chem>	359,31	360	219-220	D
2-281	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C(=N1C=CC=C1)N=C2NC(=O)OCC(F)(F)F.Cl</chem>	395,77	360	>250	C
2-282	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C(=N1C=CC=C1)N=C2NC(=O)NCCN(C)C</chem>	334,38	335	249 (desc.)	D
2-283	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C(=N1C=CC=C1)N=C2NC(=O)NCCN(C)C.Cl</chem>	370,84	335	311 (desc.)	C

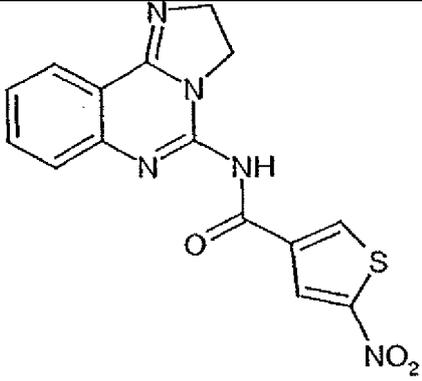
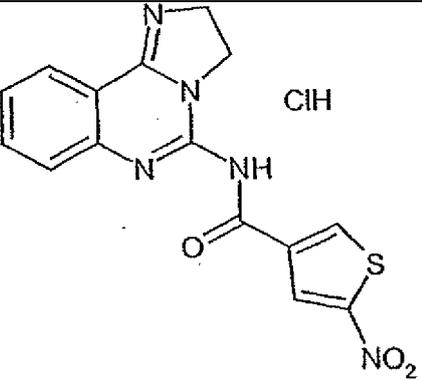
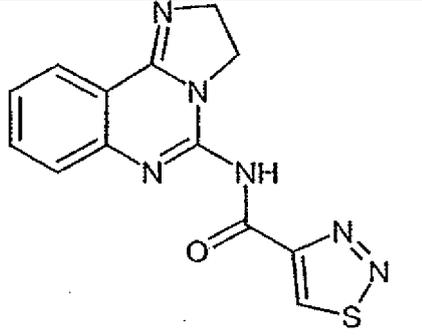
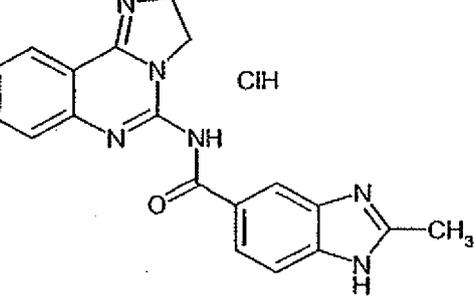
2-284	<p>ClH</p>	343,78	308	346 (desc.)	D
2-285		321,34	322	198-199	C
2-286		351,37	352	244-245	D
2-287	<p>ClH</p>	387,83	352	210 (desc.)	C

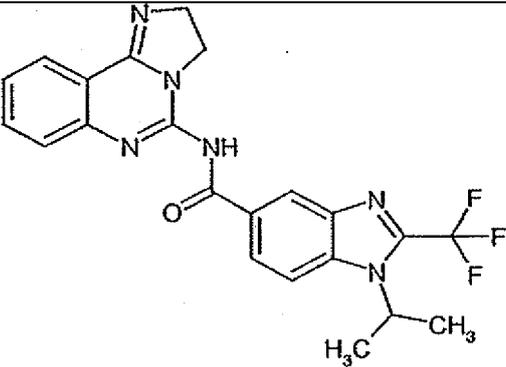
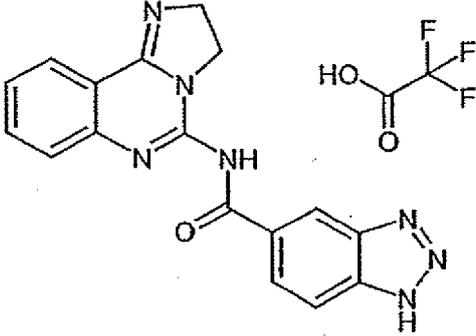
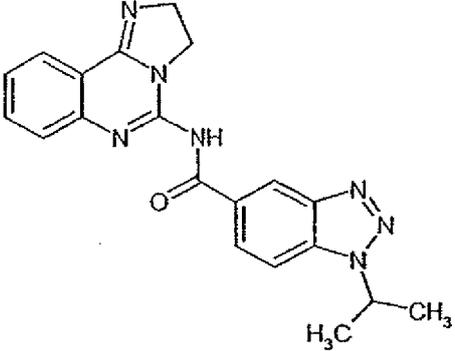
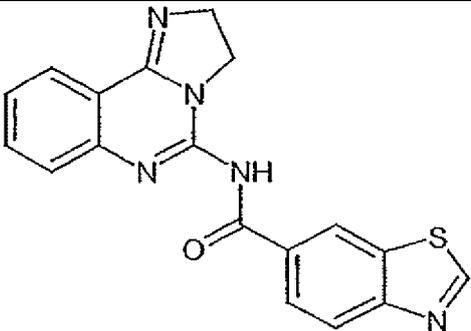
2-288	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C(=O)NC3=CC=C(NC=S)N3</chem>	337,41	338	233-234	D
2-289	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C(=O)NC3=CC=C(NC=S)N3.Cl</chem>	373,87	338	298-299	C
2-290	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C(=O)NC3=CC=C(Cl)N(C)3</chem>	339,79	340	213-214	B
2-291	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C(=O)NC3=CC=C(Cl)N3</chem>	325,76	326	246-247	B

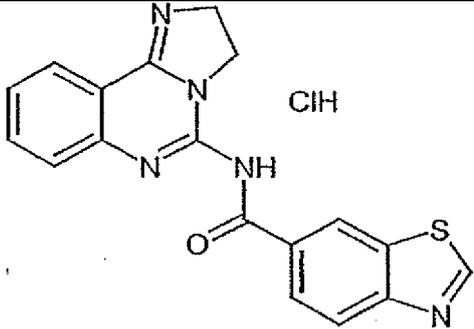
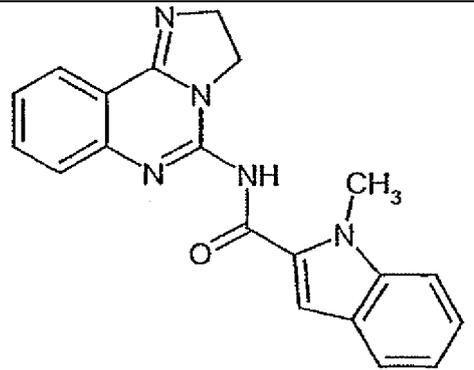
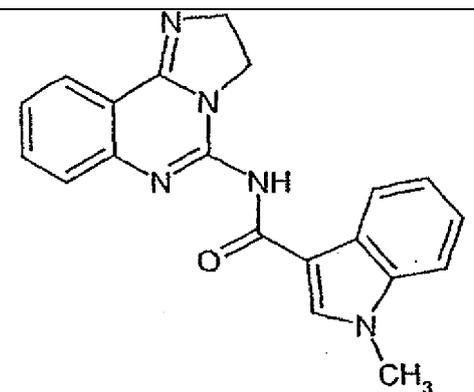
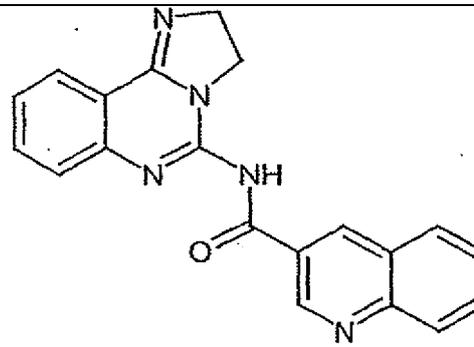
2-292		292,30	293	267-268	C
2-293		406,33	293	234 (desc.)	C
2-294		306,33	307	257 (desc.)	C
2-295		420,35	307	231 (desc.)	C

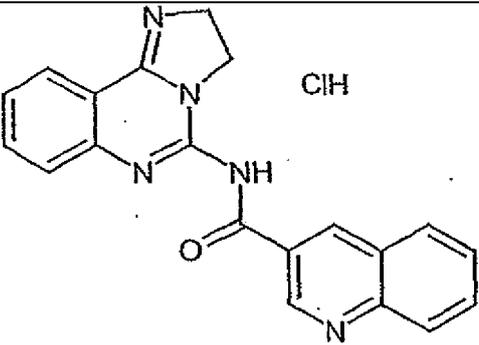
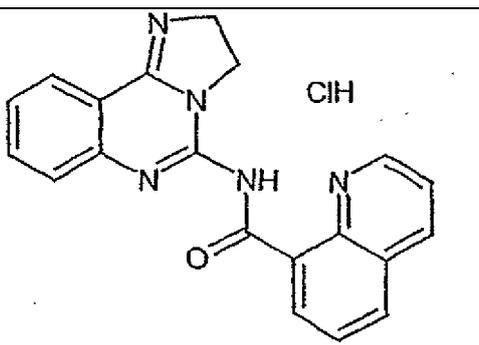
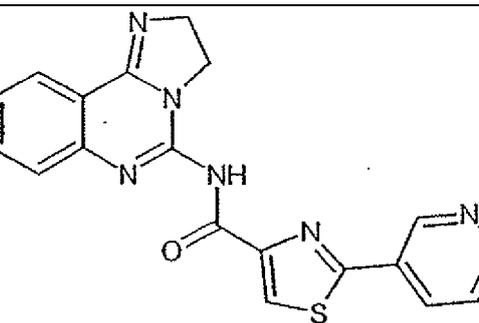
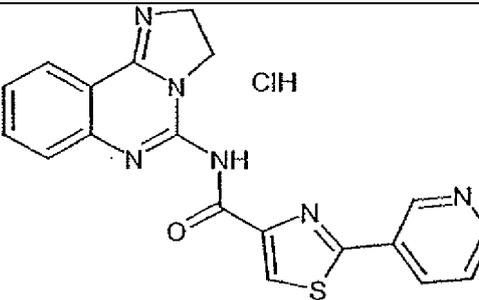
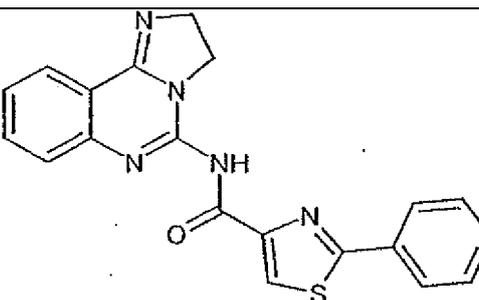
2-296		293,33	294	128-129	C
2-297		329,79	294	264 (desc.)	C
2-298		280,29	281	350 (desc.)	C
2-299		316,75	281	311 (desc.)	C
2-300		394,31	281	230-232	B

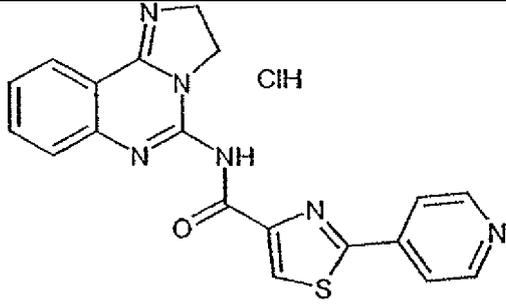
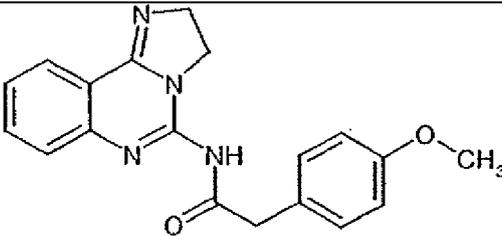
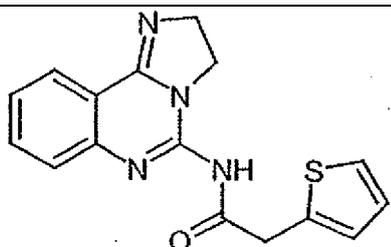
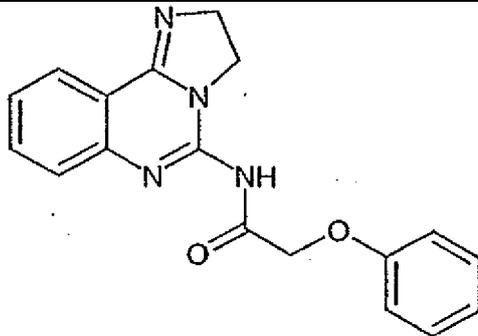
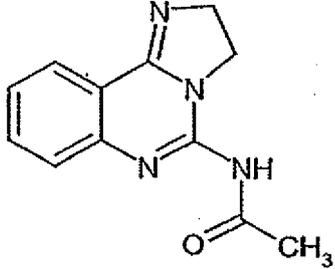
2-301	 <chem>Clc1cc(C(=O)Nc2nc3c(nc23)C4=CC=CC=C4)s1</chem>	330,80	331	198 (desc.)	D
2-302	 <chem>Cc1cc(C(=O)Nc2nc3c(nc23)C4=CC=CC=C4)s1</chem>	310,38	311	192-193	C
2-303	 <chem>O=[N+]([O-])c1cc(C(=O)Nc2nc3c(nc23)C4=CC=CC=C4)s1</chem>	341,35	342	286-287	D
2-304	 <chem>[Cl-].O=[N+]([O-])c1cc(C(=O)Nc2nc3c(nc23)C4=CC=CC=C4)s1</chem>	377,81	342	300 (desc.)	D

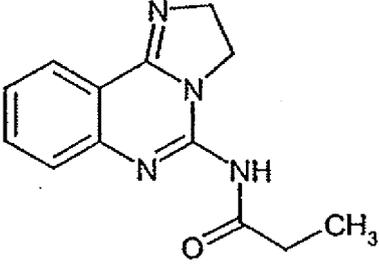
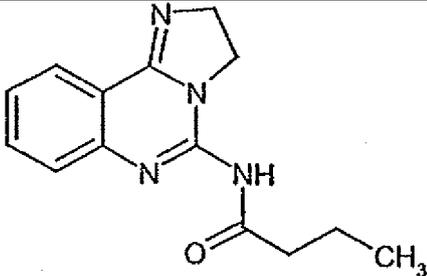
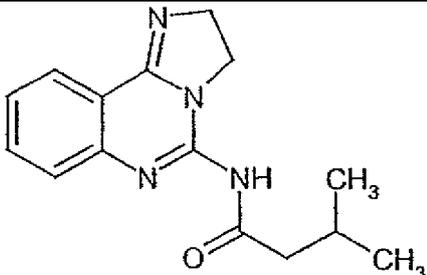
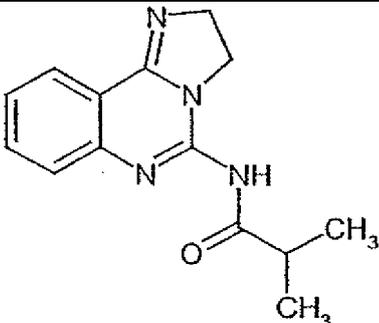
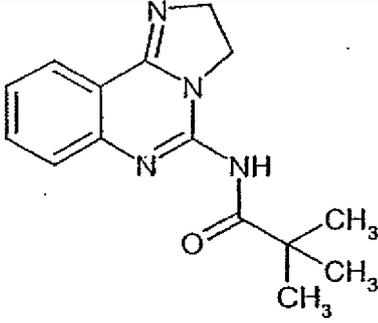
2-305	 <p>Chemical structure of 2-((2-mercapto-5-nitrophenyl)amino)imidazo[1,2-a]benzimidazole. It features a benzimidazole core with a 2-mercapto-5-nitrophenyl group attached to the imidazole ring via an amino group.</p>	341,35	342	269-270	D
2-306	 <p>Chemical structure of 2-((2-mercapto-5-nitrophenyl)amino)imidazo[1,2-a]benzimidazole hydrochloride. The structure is identical to 2-305, but includes a hydrochloride counterion (ClH).</p>	377,81	342	296 (desc.)	D
2-307	 <p>Chemical structure of 2-((1,2,4-triazol-5-yl)amino)imidazo[1,2-a]benzimidazole. It features a benzimidazole core with a 1,2,4-triazol-5-yl group attached to the imidazole ring via an amino group.</p>	298,33	299	219 (desc.)	C
2-308	 <p>Chemical structure of 2-((4-methyl-1H-imidazol-2-yl)amino)imidazo[1,2-a]benzimidazole hydrochloride. The structure is identical to 2-307, but includes a hydrochloride counterion (ClH) and a methyl group (CH₃) on the imidazole ring.</p>	380,84	345	344 (desc.)	B

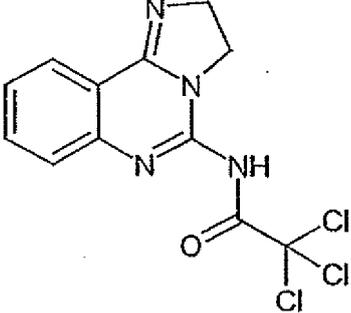
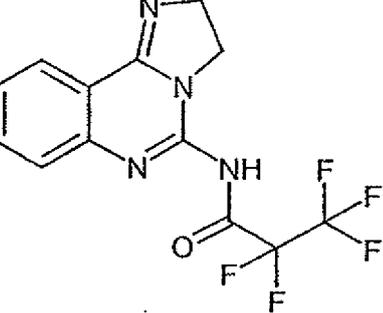
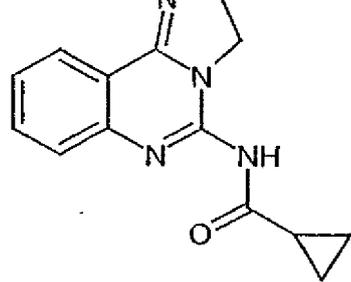
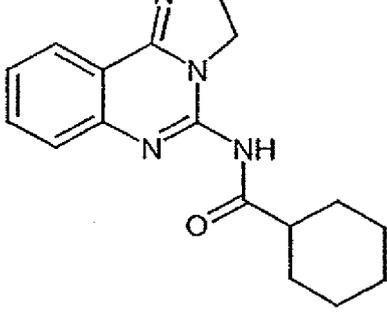
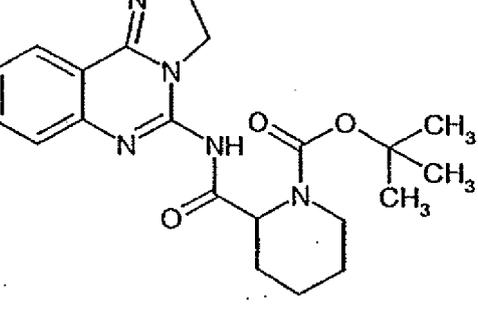
2-309		440,43	441	250-253	D
2-310		445,36	332	252 (desc.)	B
2-311		373,42	374	202-203	D
2-312		347,40	348	303-305	D

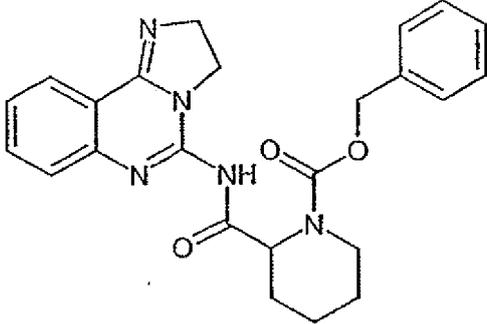
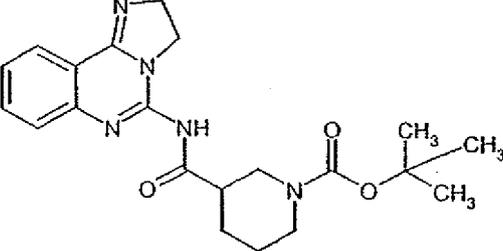
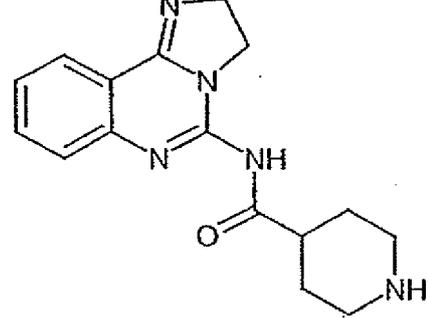
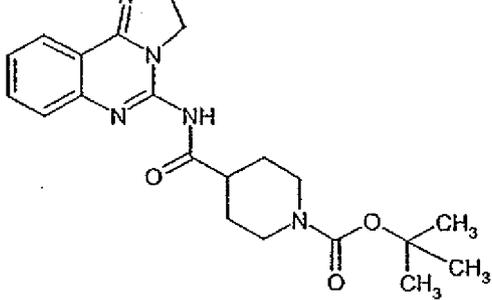
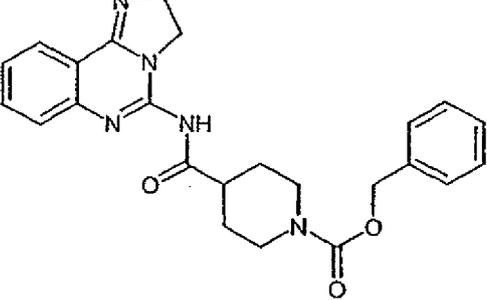
2-313	 <p>CIH</p>	383,86	348	314 (desc.)	C
2-314		343,39	344	259-260	D
2-315		343,39	344	288-289	D
2-316		341,38	342	263-264	D

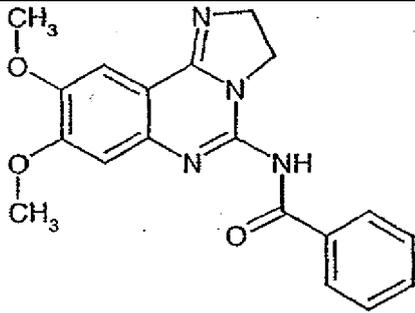
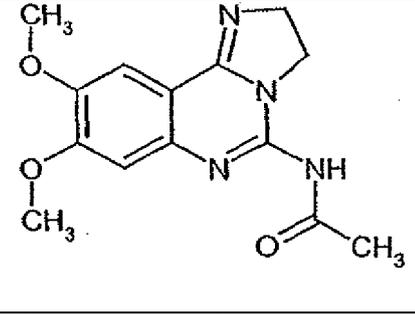
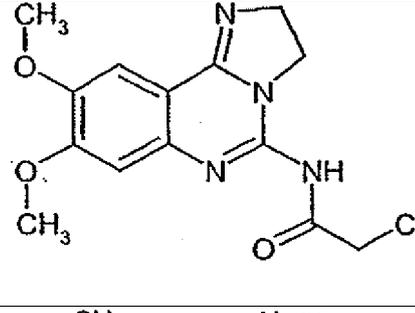
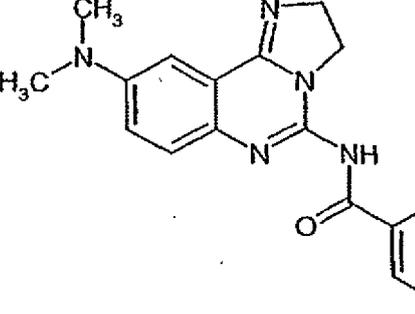
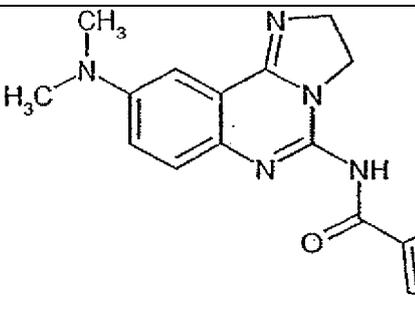
2-317	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)quinoline-3-carboxamide hydrochloride (ClH). The structure shows a quinoline ring system with an imidazole ring fused to the 1-position and a carboxamide group attached to the 3-position.</p>	377,84	342	319 (desc.)	B
2-318	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)quinoline-3-carboxamide hydrochloride (ClH). The structure shows a quinoline ring system with an imidazole ring fused to the 1-position and a carboxamide group attached to the 3-position.</p>	377,84	342	316 (desc.)	D
2-319	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)quinoline-3-carboxamide hydrochloride (ClH). The structure shows a quinoline ring system with an imidazole ring fused to the 1-position and a carboxamide group attached to the 3-position.</p>	374,43	375	260-261	D
2-320	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)quinoline-3-carboxamide hydrochloride (ClH). The structure shows a quinoline ring system with an imidazole ring fused to the 1-position and a carboxamide group attached to the 3-position.</p>	410,89	375	310 (desc.)	D
2-321	 <p>Chemical structure of 2-((1H-imidazol-2-yl)amino)quinoline-3-carboxamide hydrochloride (ClH). The structure shows a quinoline ring system with an imidazole ring fused to the 1-position and a carboxamide group attached to the 3-position.</p>	374,43	375	281 (desc.)	D

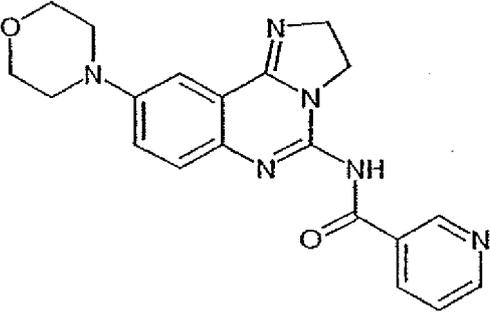
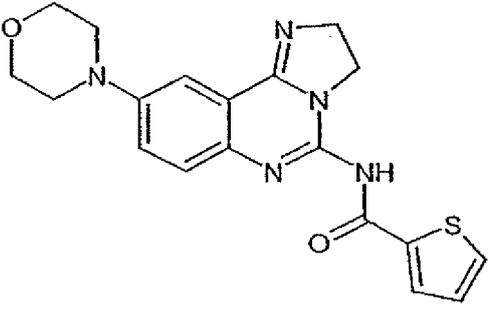
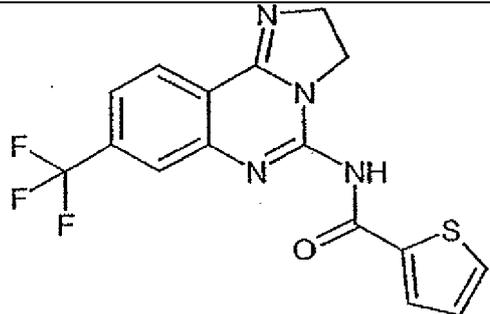
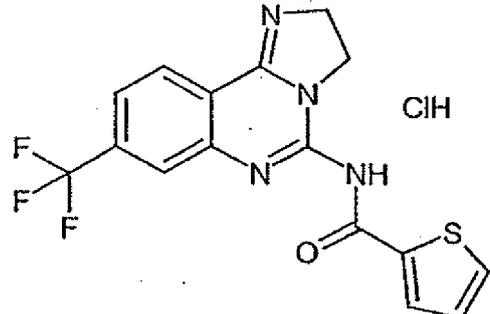
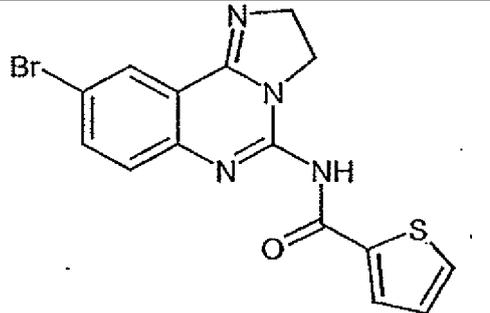
2-322	 <chem>C1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)NC(=O)C3=CN(C=C3)c4cccnc4</chem> ClH	410,89	375	335 (desc.)	D
2-323	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCNC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2</chem>	334,38	335	167-168	D
2-324	 <chem>C1=CC=C(C=C1)S1=CC=CC=C1CCNC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2</chem>	310,38	311	122-123	D
2-325	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OCCNC(=O)N2C=NC3=CC=CC=C3N2</chem>	320,35	321	149-150	D
2-326	 <chem>CC(=O)NC1=NC2=CC=CC=C2N1C(=N)N</chem>	228,26	229	189	D

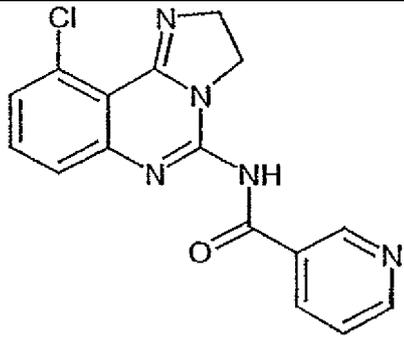
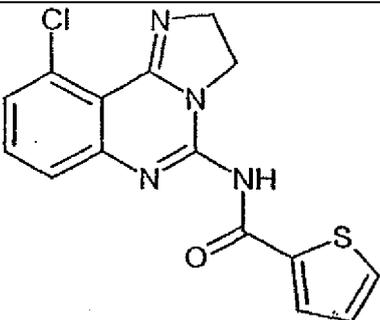
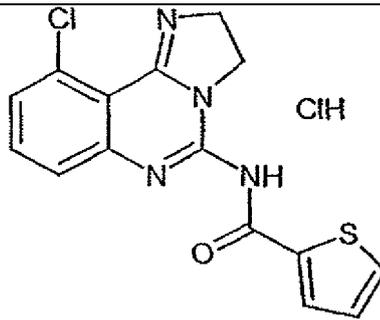
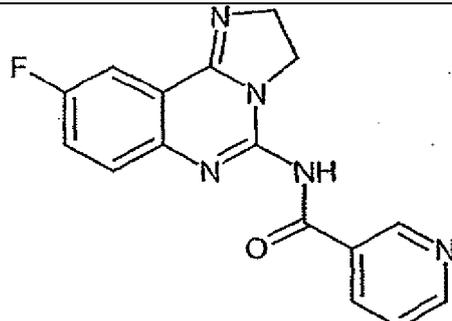
2-327	 <chem>CC(=O)Nc1nc2c(c1)ncn2</chem>	242,28	243	amorfo	D
2-328	 <chem>CCC(=O)Nc1nc2c(c1)ncn2</chem>	256,31	257	121-122	D
2-329	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1nc2c(c1)ncn2</chem>	270,34	271	154 (desc.)	D
2-330	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1nc2c(c1)ncn2</chem>	256,31	257	104-105	D
2-331	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1nc2c(c1)ncn2</chem>	270,34	271	135-136	D

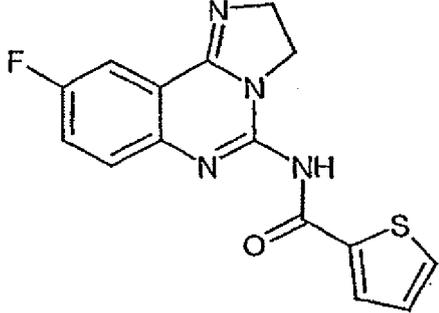
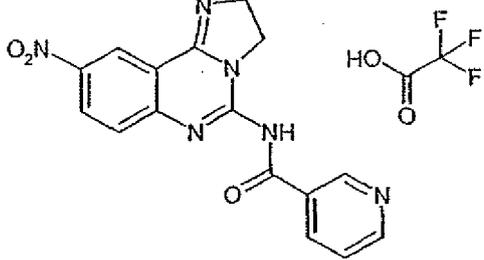
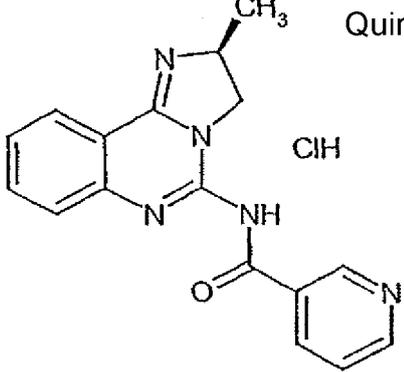
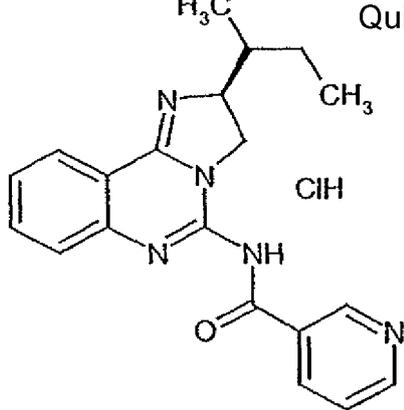
2-332		331,59	331	194 (desc.)	C
2-333		332,23	333	210-211	D
2-334		254,29	255	164-165	D
2-335		296,38	297	170-172	D
2-336		397,48	398	amorfo	D

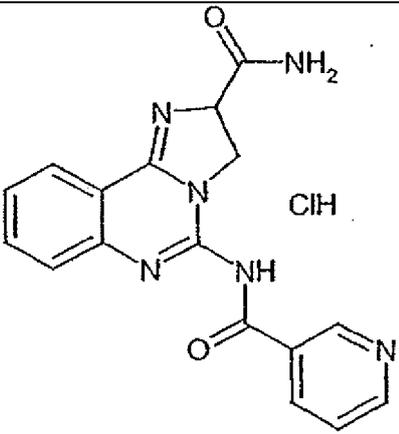
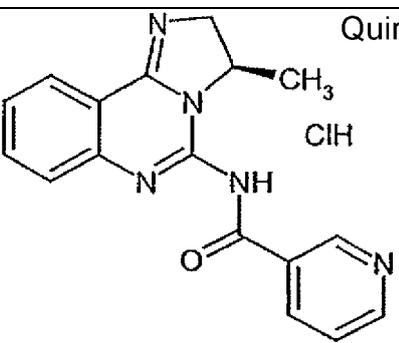
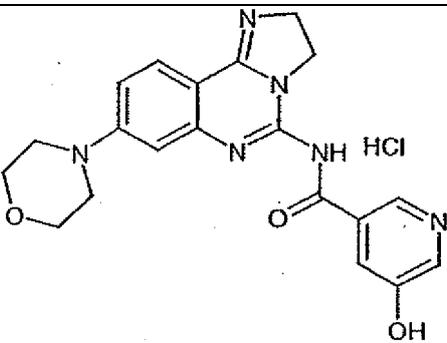
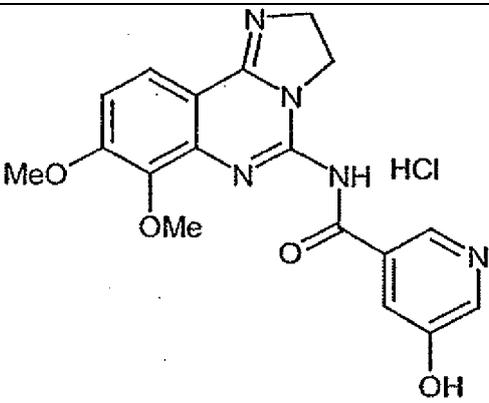
2-337		431,50	432	119-120	D
2-338		397,48	398	147-148	D
2-339		297,36	298	179-180	D
2-340		397,48	398	amorfo	D
2-341		431,50	432	111-112	D

2-342		350,38	351	amorfo	C
2-343		288,31	289	240-241	D
2-344		302,34	303	224-225	D
2-345		334,38	335	269	C
2-346		339,42	340	272	D

2-347		376,42	377	244	D
2-348		381,46	382	124	D
2-349		364,35	365	226	B
2-350		400,81	365	292	C
2-351		375,25	376	232	D

2-357	 <chem>Clc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4ccncc4</chem>	325,76	326	243	C
2-358	 <chem>Clc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4ccsc4</chem>	330,80	331	233	D
2-359	 <chem>Clc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4ccsc4</chem>	367,26	331	227	C
2-360	 <chem>Fc1ccc2nc3c(ncn3c2)C(=O)Nc4ccncc4</chem>	309,31	310	242	C

2-361		314,34	214	315	C
2-362		450,34	336	224	C
2-363		341,80	306	204 (desc.)	D
2-364		383,88	348	230-240	D

2-365	 <p>ClH</p>	370,80	335	274 (desc.)	D
2-366	 <p>ClH Quiral</p>	341,80	306	270 (desc.)	D
2-367	 <p>HCl</p>	428,88	398	273-274	A
2-368	 <p>HCl</p>	403,83	368	240 (desc.)	A

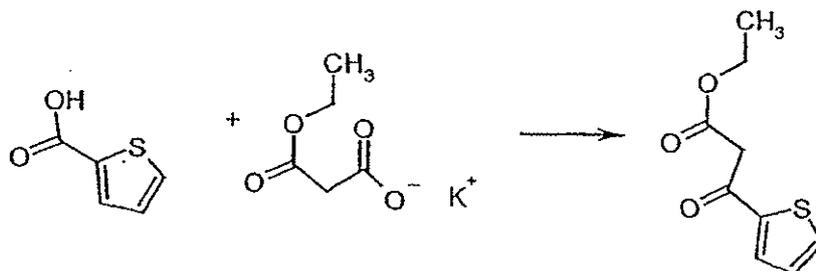
Ejemplo 3-1:**(Z)-2-Imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol**(1) 2-(1*H*-imidazol-2-il)anilina

5

Una mezcla de hidrobromuro de 2-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)anilina (50,0 mg, 0,207 mmol) y de dióxido de manganeso (170 mg, 1,96 mmol) en *N,N'*-dimetilpropilenurea (2,0 ml) se calentó a 150°C (temperatura del baño). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en una solución de hidrócloruro de hidroxil-amina (0,5 g) en agua (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con éter diisopropílico y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, acetato de etilo como eluyente), dando 2-(1*H*-imidazol-2-il)anilina (20 mg, rendimiento del 61%).

10

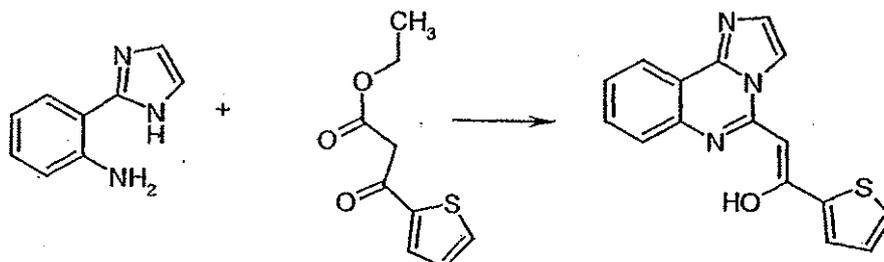
(2) 3-Oxo-3-(2-tienil)propanoato de etilo



15

A una suspensión de ácido 2-tiofenocarboxílico (6,48 g, 50,57 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C se le añadió en porciones 1,1'-carbonildiimidazol (8,61 g, 53,09 mmol). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla en suspensión de cloruro de magnesio (4,86 g, 51,07 mmol) y de 3-etoxi-3-oxopropanoato potásico (12,91 g, 75,85 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de haberse agitado a 50°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 15/85), dando 3-oxo-3-(2-tienil)propanoato de etilo (7,83 g, rendimiento del 78%) en forma de un aceite de color amarillo.

20

25 (3) **(Z)-2-Imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol**

Una mezcla de 2-(1*H*-imidazol-2-il)anilina (60,0 mg, 0,38 mmol), 3-oxo-3-(2-tienil)propanoato de etilo (74,7 mg, 0,38 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (36,1 mg, 0,19 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada

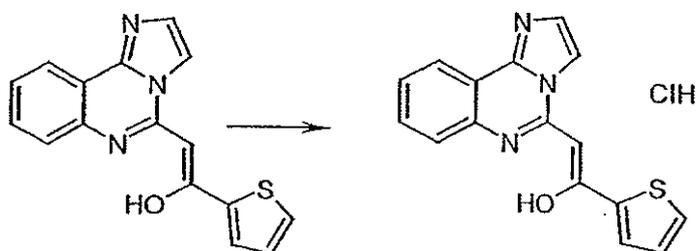
de NaHCO_3 , y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 2/3 - 1/1), dando (Z)-2-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol (37,0 mg, rendimiento del 33%) en forma de un polvo de color amarillo.

- 5 Punto de fusión: 128°C
Espectrometría de masas: 294
Actividad inhibidora de PI3K- β *in vitro*:
Actividad inhibidora de PI3K- γ *in vitro*: D

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,11 (1H, s), 7,16 (1H, dd, $J = 3,8, 4,9$ Hz), 7,34 - 7,41 (2H, m), 7,53 - 7,60 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 1,1, 3,8$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 0,9, 7,8$ Hz), 14,70 (1H, s a).

Ejemplo 3-2

Hidrocloreto de (Z)-2-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol



- 15 A una solución de (Z)-2-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol (0,06 g, 0,07 mmol) en cloroformo (1,0 ml) se le añadió una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida, dando hidrocloreto de (Z)-2-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il-1-(2-tienil)etenol (0,07 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo.

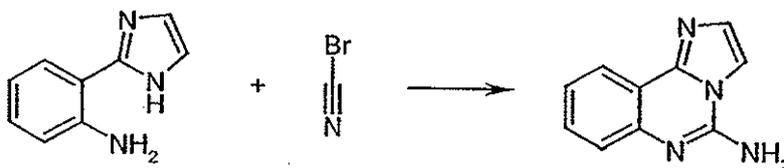
- 20 Punto de fusión: 263°C (descomposición)
Espectrometría de masas: 294
Actividad inhibidora de PI3K- β *in vitro*:
Actividad inhibidora de PI3K- γ *in vitro*: D

25 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,79 (1H, s), 7,28 (1H, dd, $J = 3,8, 4,9$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,66 - 7,77 (2H, m), 7,82 (1H, d, 1,7), 7,91 (1H, dd, $J = 1,1, 5,0$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 1,1, 3,8$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 14,36 (1H, a).

Ejemplo 4-1:

N-Imidazo[1,2-c]quinazolin-5-ilnicotinamida

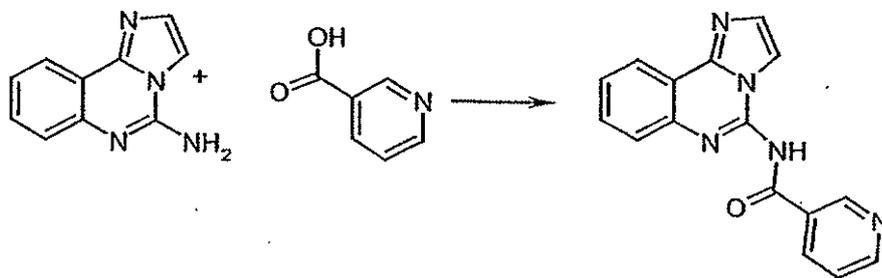
- (1) Imidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina



30

A una solución de 2-(1H-imidazol-2-il)anilina (0,06 g, 0,38 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (0,05 g, 0,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó a presión reducida, dando hidrobromuro de imidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (0,06 g, rendimiento del 61%) en forma de un sólido de color blanco.

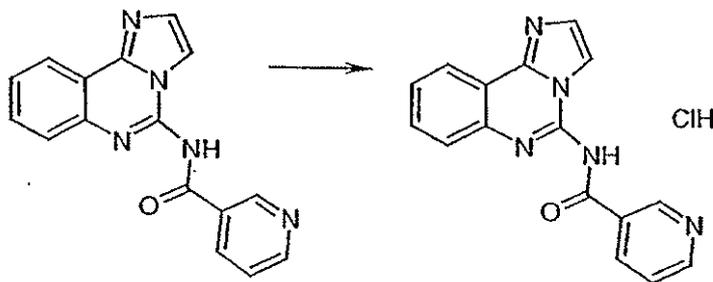
35

(2) *N*-Imidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-ilnicotinamida

5 A una mezcla de hidrobromuro de imidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-amina (93 mg, 0,35 mmol), ácido nicotínico (124 mg, 1,01 mmol) y DMF (2,5 ml) a la temperatura ambiente se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (525 mg, 1,01 mmol) seguido por *N,N*-diisopropil-etil-amina (0,264 ml, 1,51 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó a presión reducida, dando *N*-imidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-ilnicotinamida (40 mg, rendimiento del 39%) en forma de un sólido de color blanco.

10 Punto de fusión: 223-224°C (descomposición)
Espectrometría de masas: 290
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*:
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: C

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,53 - 7,62 (3 H, m), 7,70 (1H, t, *J* = 7,34 Hz), 8,00 (1H, d, *J* = 8,10 Hz), 8,30 (1H, d, *J* = 7,91 Hz), 8,44 (1H, s), 8,63 (1H, d, *J* = 7,72 Hz), 8,81 (1H, dd, *J* = 1,5, 4,7 Hz), 9,49 (1H, s), 13,49 (1H, a).

Ejemplo 4-2Hidrocioruro de *N*-imidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-ilnicotinamida

20 A una solución de *N*-imidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-ilnicotinamida (40 mg, 0,14 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a presión reducida, dando hidrocioruro de *N*-imidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-ilnicotinamida (40 mg, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color blanco.

25 Punto de fusión: 228°C (descomposición)
Espectrometría de masas: 290
Actividad inhibidora de PI3K-β *in vitro*:
Actividad inhibidora de PI3K-γ *in vitro*: C

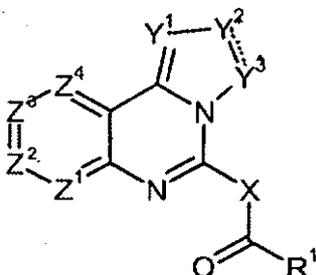
30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60 (2H, a), 7,65 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,82 (1H, dd, *J* = 7,3, 8,1 Hz), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, dd, *J* = 5,5, 7,9 Hz), 8,54 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 8,73 (1H, s), 9,02 (1H, dd, *J* = 1,3, 5,3 Hz), 9,07 (1H, d, *J* = 7,53 Hz), 9,67 (1H, s).

Bibliografia

- [1] Wymann MP, Sozzani S, Altruda F, Mantovani A, Hirsch E: Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol. Today* 2000; 6: 260-264.
- 5 [2] Stein RC, Waterfield MD: PI3-kinase inhibition: a target for drug development? *Mol. Med. Today*. 2000; 6: 347-357.
- [3] Sean A. Weaver, Stephen G. Ward: Phosphoinositide 3-kinases in the gut: a link between inflammation and cancer? *Trends in Molecular Medicine* 2001; 7: 455-462.
- [4] Vanhaesebroeck B, Leever SJ, Panayotou G., Waterfield MD: Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem. Sci.* 1997; 22: 267-272.
- 10 [5] Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC: Phosphoinositide kinases. *Annu. Rev. Biochem.* 1998; 67: 481-507.
- [6] Wymann MP, Pirola L: Structure and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1436: 127-150.
- [7] Sotsios Y, Ward SG: Phosphoinositide 3-kinase: a key biochemical signal for cell migration in response a chemokines. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 217-235.
- 15 [8] Toker A, Cantley LC: Signalling through the lipid products of phosphoinositide-3-OH kinase. *Nature* 1997; 387: 673-676.
- [9] Stephens LR, Jackson TR, Hawkins PT: Agonist-stimulated synthesis of phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate: a new intracellular signalling system? *Biochim. Biophys. Acta.* 1993; 1179: 27-75.
- 20 [10] Stephens LR, Eguinoa A, Erdjumentbrumage H, Lui M, Cooke F, Coadwell J, Smrcka AS, Thelen M, Cadwallader K, Tempst P, Hawkins PT: The G beta gamma sensitivity of a PI3K is dependent upon a tightly associated adapto, p101. *Cell* 1997; 89: 105-114.
- [11] Stoyanov B, Volinia S, Hanck T, Rubio I, Loubtchenkov M, Malek D, Stoyanova S, Van-Haesebroeck B, Dhand R, Nurnberg B, Gierschik P, Seedof K, Hsuan JJ, Waterfield MD, Wetzker R: Cloning and characterization of a G protein-activated human phosphoinositide-3 kinase. *Science* 1995; 269: 690-693.
- 25 [12] Krugmann S, Hawkins PT, Pryer N, Braselmann S: Characterizing the interactions between the two subunits of the p101/p110gamma phosphoinositide 3-kinase and their role in the activation of tis enzyme by G beta gamma subunits. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 17152-17158.
- [13] Sasaki T, Suzuki A, Sasaki J, Penninger JM: Phosphoinositide 3-kinases in immunity: lessons from knockout mice. *J. Biochem.* 2002; 131: 495-501.
- 30 [14] Sasaki T, Irie-Sasaki J, Jones RG, Oliveira-dos-Santos AJ, Standford WL, Bolon B, Wakehan A, Itie A, Bouchard D, Kozieradzki I, Joza N, Mak TW, Ohashi PS, Suzuki A, Penninger JM: Function of PI3K γ in thymocyte development, T cell activation, and neutrophil migration. *Science* 2000; 287: 1040-1046.
- [15] Li Z, Jiang H, Xie W, Zhang Z, Smrcka AV, Wu D: Roles of PLC-beta2 and -beta3 and PI3K γ in chemoattractant-mediated signal transduction. *Science* 2000; 287: 1046-1049.
- 35 [16] Hirsch E, Katanaev VL, Garlanda C, Azzolino O, Pirola L, Silengo L, Sozzani S, Mantovani A, Altruda F, Wymann MP: Central role for G protein-coupled phosphoinositide 3-kinase γ in inflammation. *Science* 2000; 287: 1049-1053.
- [17] Michael A. Crackower, Gravin Y. Oudit, Ivona Kozieradzki, Renu Sarao y col: Regulation of myocardial contractility and cell size by distinct PI3K-PTEN signaling pathways. *Cell.* 2002; 110: 737-749.
- 40 [18] Emilio Hirsch, Onella Bosco y col: Resistance a thromboembolism in PI3K γ -deficient mice. *The FASEB Journal.* 2001; 15: 2019-2021.
- [19] Ui M, Okada T, Hazeki K, Hazeki O: Wortmannin as a unique probe for an intracellular signalling protein, phosphoinositide 3-kinase. *Trends Biochem. Sci.* 1995; 20: 303-307.
- 45 [20] Vlahos CJ, Matter WF, Hui KY, Brown RF: A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholino)-8-phenyl-4H-1-benzopiran-4-one (LY294002). *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 5241-5248.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo:



5 donde:

X representa NH;

Y¹ representa N;

Y² y Y³ representan CR³R⁴;

10 el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;

Z³ y Z⁴ representan CH;

Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

15 R¹ representa:

uno de los siguientes anillos heterocíclicos seleccionados entre el grupo constituido por:

20 **pirazolilo sustituido con 1 a 3** sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxil, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxil alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

30 **furilo sustituido con 1 a 3** sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxil, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxil alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno, tienilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxil, halógeno (pero no por cloro), carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₄)amino, N-(hidroxil alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)-amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino,

45 alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o con 1 sustituyente alquilo C₁₋₆ sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 2 o 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, o 1,3,4-tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)-sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, o 1,3,4-oxadiazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)-sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, o 1,3,4-triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)-sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)-sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)-sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metileno]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

R² representa halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, alquenilo (C₂₋₆), alcoxi C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, furilo, piperidino, morfolino, fenilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido con N-(acil C₁₋₆)amino, o N-(alquil C₁₋₆)-carbonil-amino, piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con amino, ciano, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, morfolino, o mono-, di- o tri-halógeno,

o
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-carbonilo, N-(halobencil)aminocarbonilo, hidroxilo alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, morfolino, morfolinocarbonilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piperidino, ftalimidilo,

o
piperazinilo opcionalmente sustituido con bencilo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno; y

R⁶ representa hidrógeno.

2. El derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde

5

X representa NH;

Y¹ representa N;

Y² y Y³ representan CR³R⁴;

el enlace químico entre Y²—Y³ representa un enlace simple;

10

Z³ y Z⁴ representan CH;

Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

R¹ representa:

15

pirazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

20

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

25

furilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri- halógeno, tienilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno (pero no por cloro), carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)-amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

30

35

40

o con 1 sustituyente alquilo C₁₋₆ sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 2 o 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

45

tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

50

55

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

60

o con 3 sustituyentes piridilo;
o con 3 sustituyentes N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino;

65

isoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

5

imidazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

10

15

1,2,3-tiadiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]-amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

20

25

1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, o 1,3,4-tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

30

35

pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

40

45

piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilén]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

50

55

R² representa fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, nitro, vinilo, ciano, amino, aminoacetoxi, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)-N-(alquil C₁₋₆)amino, 2-furilo, piperidino, morfolino, fenilo,

60

pirrolidinilo opcionalmente sustituido con acetamido, piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con metilo, bencilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o aminocarbonilo,

65

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, tri-fluoro, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, tetrahidropiranilo, o morfolino,

o
 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, metoxi, metoxicarbonilo, terc.-butoxi-carbonilo, carboxi, aminoacetilo, dimetil-amino, aminocarbonilo, metil-aminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, isopropil-aminocarbonilo, fluorobencil-aminocarbonilo, ciclopropilo, pirrolidinilo, piperidino, tetrahidropiranilo, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilo, ftalimid-N-ilo, o hidroxilo C₁₋₆ alquilenoxi;

70

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno; y

R⁶ representa hidrógeno.

3. El derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

X representa NH;

Y¹ representa N;

Y² y Y³ representan CR³R⁴;

10 el enlace químico entre Y²====Y³ representa un enlace simple;

Z³ y Z⁴ representan CH;

Z¹ y Z² representan independientemente CH o CR²;

15 R¹ representa:

tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆) -amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes piridilo;
o con 3 sustituyentes N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino;

isoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
o con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;
o con 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

imidazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino,

- alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;
- 5 R² representa fluoro, cloro, bromo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo, metilo, tri-fluoro metilo, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, dimetil-aminocarbonilo, tetrahidropiraniilo, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, o ftalimid-N-ilo;
- 10 R³ representa hidrógeno;
- R⁴ representa hidrógeno;
- R⁵ representa hidrógeno; y
- R⁶ representa hidrógeno.

15 4. El derivado de azolpirimidina condensado de la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

X representa NH;

Y¹ representa N;

20 Y² y Y³ representan CR³R⁴;

el enlace químico entre Y²-----Y³ representa un enlace simple;

Z³ y Z⁴ representan CH;

Z¹ y Z² representan CR²;

25 R¹ representa:

tiazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆) -amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

30 **o con** 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

35 **o con** 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

o con 3 sustituyentes piridilo;

o con 3 sustituyentes N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino;

40

isoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

45 **o con** 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₆ sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

50 **o con** 3 sustituyentes alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con mono-, di- o tri-halógeno;

pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino, N-(hidroxilo alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

55

60

piridazinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, amino, N-(alquil C₁₋₆)amino,

- 5 N-(hidroxi alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino, N-(acil C₁₋₆)amino, N-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, N-(formil)-N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-di(alquil C₁₋₆)amino (alquenil C₂₋₆)- amino, N-(alcano C₁₋₆)sulfonil amino, N[N,N-di(alquil C₁₋₆)amino metilen]amino, alquil C₁₋₆-tio, alcano C₁₋₆-sulfonilo, sulfamoilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piridilo, fenil alcoxi C₁₋₆-carbonilo, tiazolilo opcionalmente sustituido con piridilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;
- 10 R² representa fluoro, cloro, bromo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo, metilo, tri-fluoro metilo, C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, carboxi, dimetil-aminocarbonilo, tetrahidropirano, morfolino, morfolinocarbonilo, tetrazolilo, o ftalimid-N-ilo;
- 15 R³ representa hidrógeno;
- R⁴ representa hidrógeno;
- R⁵ representa hidrógeno; y
- R⁶ representa hidrógeno.
- 20 5. Un medicamento que comprende el derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.
6. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 7. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, donde el derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo es un inhibidor de PI3K.
8. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, donde el derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo es un inhibidor de PI3K-γ.
9. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno inflamatorio o inmunorregulador.
- 30 10. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para la profilaxis y/o el tratamiento de asma, rinitis, enfermedades alérgicas, patologías autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad de Grave y aterosclerosis.
11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer o isquemia focal.
- 35 12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes, cáncer, trastornos de la contractilidad miocárdica, insuficiencia cardiaca, isquemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal o hipertrofia cardiaca.
13. Uso del derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad inflamatorio/a.
- 40 14. Uso del derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de asma, rinitis, enfermedades alérgicas o patologías autoinmunes.
- 45 15. Uso del derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, cáncer, trastornos de contractilidad miocárdica, insuficiencia cardiaca, isquemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal e hipertrofia cardiaca.
16. Uso del derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad asociado/a con la actividad de PI3K.
- 50 17. Uso del derivado de azolpirimidina condensado, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad asociado/a con la actividad de PI3K-γ.