



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 437**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804268 .3**
96 Fecha de presentación : **23.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1704147**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

54 Título: **Derivados de pirrolo[2,3-b]piridina activos como inhibidores de quinasa, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que los comprende.**

30 Prioridad: **24.12.2003 GB 0330042**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2010

73 Titular/es: **Pfizer Italia S.R.L.**
Via Ss 156 Km. 50
04100 Latina, IT

72 Inventor/es: **Salom, Barbara;**
D'Anello, Matteo;
Brasca, Maria, Gabriella;
Giordano, Patrizia;
Martina, Katia;
Brookfield, Frederick, Arthur;
Trigg, William, John;
Boyd, Edward, Andrew;
Larard, Jonathan, Anthony y
Tesei, Dania

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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 pirrolo[2,3-b]piridina activos como inhibidores de quinasa, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que los comprende.

5

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de pirrolo[2,3-b]piridina activos como inhibidores de quinasa y, más en particular, se refiere a derivados de pirrolo[2,3-b]piridina sustituidos adicionalmente en la posición 5, a un procedimiento para su preparación, a bibliotecas combinatorias de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de enfermedades ligadas a proteína quinasa mal reguladas.

15

Análisis de los antecedentes

El mal funcionamiento de proteína quinasa (PK) es la característica distintiva de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. Las actividades potenciadas de PK también están implicadas en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

20

Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden desempeñar una tarea principal en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

25

Para una referencia general al mal funcionamiento o mala regulación de PK véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.

Sumario de la invención

30

Un objetivo de la invención es proporcionar compuestos que sean útiles en terapia como agentes contra un montón de enfermedades causadas por y/o asociadas a una actividad proteína quinasa mal regulada.

35

Otro objetivo es proporcionar compuestos que estén dotados con actividad inhibidora de proteína quinasa.

Los presentes inventores ahora han descubierto que algunos derivados de pirrolo[2,3-b]piridina están dotados con actividad inhibidora de proteína quinasa y pueden ser por tanto útiles en terapia en el tratamiento de enfermedades asociadas con proteína quinasa la reguladas.

40

Más específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres incluyendo, aunque sin limitación: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer pulmonar microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células capilares y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

50

Debido al papel clave de las PK en la regulación de la proliferación celular, estos compuestos de pirrolo[2,3-b]piridina también son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

55

Los compuestos de la invención son, además, útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como se sugiere por el hecho de que cdk5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).

60

Los compuestos de esta invención, como moduladores de la apoptosis, son útiles en el tratamiento del cáncer, infecciones víricas, la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos. Los compuestos de esta invención son útiles para inhibir la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como en el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad de injerto contra huésped.

65

Los compuestos de la invención también actúan como inhibidor de otras proteína quinasas, por ejemplo, quinasas dependientes de ciclina (cdk) tales como cdk2 y cdk5, la proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, quinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, y por tanto son eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína quinasas.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y prevención de la alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia.

10 Descripción detallada de la invención

Los derivados de pirrolo-piridina son ampliamente conocidos en la técnica. Como ejemplo, el compuesto 3-carboxamido-pirrolo[2,3-b]piridina se presenta como un intermedio sintético en Chemical Abstracts C.A. 93 (1980):168162.

Algunos otros derivados de 3-carboxamido de pirrolo-piridina N-sustituídos adicionalmente por grupos indolilo se describen como antagonistas de 5-HT_{2C/2B} (véase el documento WO 96/11929); los anteriores derivados de 3-carboxamido sustituidos adicionalmente por grupos N-(isoquinolil-etil-ciclohexilo) se describen como agentes antipsicóticos (véanse los documentos WO 00/24717; WO 00/21951; WO 00/21950; WO 98/50364); también se describen compuestos de 3-carboxamido-pirrolo-piridina N-sustituidos por anillos azabicyclo como intermedios sintéticos en la preparación de derivados de tropilo, que tienen propiedades antitumorales.

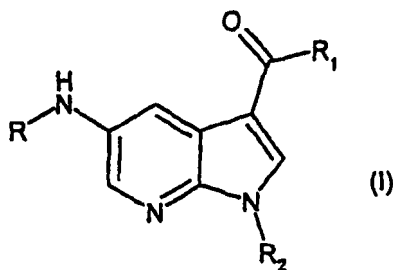
Además, se describen derivados de 3-hidrazido-pirrolo-piridina como intermedios sintéticos para preparar inhibidores proteicos más complejos de quinasa, como se presenta en el documento WO 00/71537.

También se describen 7-azaindoles como inhibidores de las quinasas N-terminales C-JUN y por tanto útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en el documento WO 03/082868. Sin embargo, ninguno de los derivados de pirrolo-piridina de la técnica anterior resultó portar un grupo amino adicional, opcionalmente funcionalizado adicionalmente, en la posición 5 del esqueleto pirrolo-piridina.

También se describen compuestos de fórmula general amplia pirrolo[2,3-b]piridina dotados con actividad terapéutica, que también incluyen actividad inhibidora de proteína quinasa, en los documentos WO 00/71537; WO 01/01986; WO 01/58869; WO 99/32111; WO 99/37637; WO 97/03069; WO 99/58496 y WO 95/28400.

También se describen derivados de 3-alquenil-pirrolo[2,3-b]piridina como inhibidores de proteína quinasa en el documento WO 01/98299 en nombre del propio solicitante.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad proteína quinasa alterada, administrando a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

R se selecciona entre el grupo constituido por -R^a, -COR^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a o -COOR^a;

R₁ es un grupo -NR^cR^d o -OR^c;

en la que R^a, R^b, R^c, y R^d, iguales o diferentes, cada uno de ellos es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil-alquilo C₁-C₆, arilo o aril-alquilo C₁-C₆ carbocíclico o heterocíclico, heterociclo o heterociclo-alquilo C₁-C₆ o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, cualquiera de entre R^a y R^b así como R^c y R^d pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

R₂ es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil-alquilo C₁-C₆, arilo o aril-alquilo C₁-C₆ carbocíclico o heterocíclico, heterociclo o heterociclo-alquilo C₁-C₆; o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

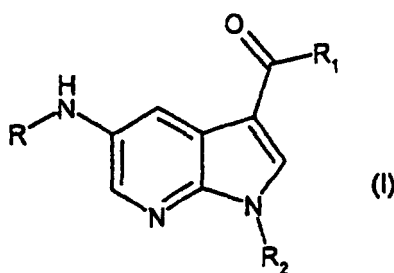
ES 2 333 437 T3

En una realización preferida del procedimiento descrito anteriormente, la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad proteínica quinasa alterada se selecciona entre el grupo constituido por cáncer, trastornos proliferativos celulares, enfermedad de Alzheimer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

5 Los tipos específicos de cáncer que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

10 En otra realización preferida del procedimiento descrito anteriormente, el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo constituido por hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

15 La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto representado por la fórmula (I)



25

en la que

30 R se selecciona entre el grupo constituido por $-R^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$ o $-\text{COOR}^a$;

R_1 es un grupo $-\text{NR}^c\text{R}^d$ o $-\text{OR}^c$;

35 en la que R^a , R^b , R^c , y R^d , iguales o diferentes, cada uno de ellos es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o cicloalquil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo o aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbocíclico o heterocíclico, heterociclo o heterociclo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, cualquiera de entre R^a y R^b así como R^c y R^d pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

40

R_2 es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o cicloalquil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo o aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbocíclico o heterocíclico, heterociclo o heterociclo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

Salvo que se especifique de otro modo, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) *per se* así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier procedimiento terapéutico de tratamiento que los comprenda, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos y complejos, de los compuestos de esta invención. Los profármacos son cualquier compuesto unido de forma covalente, que liberan el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula (I) *in vivo*.

50

Si está presente un centro quiral u otra forma de un centro isomérico en un compuesto de la presente invención, se pretende que todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, estén cubiertos en este documento. Pueden usarse compuestos que contienen un centro quiral en forma de una mezcla racémica o en forma de una mezcla enriquecida enantioméricamente, o puede separarse la mezcla racémica usando técnicas bien conocidas y puede usarse solo un enantiómero individual. En casos en los que pueden existir compuestos en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de esta invención exista en equilibrio o predominantemente en una forma.

55

En la presente descripción, salvo que se indique de otro modo, con la expresión alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado se propone cualquier grupo tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

60

Con el término alquenilo o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineal o ramificado se propone cualquiera de los grupos alquenilo o alquinilo insaturados con 2 a 6 átomos de carbono por ejemplo incluyendo vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, etinilo, 1- o 2-propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

65

ES 2 333 437 T3

Con el término cicloalquilo C₂-C₆ se propone cualquier anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Salvo que se especifique de otro modo, con la expresión arilo se propone un carbociclo así como un heterociclo mono- o bi-cíclico, con 1 ó 2 restos de anillo condensados o unidos entre sí por enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclico o heterocíclico es aromático; pero también incluye 1 ó 2 restos de anillo, en el que todos los anillos son aromáticos. Salvo que se especifique de otro modo, el dicho heterociclo es un anillo de 4 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos o grupos heteroatómicos en el anillo seleccionados entre N, NH, O y S.

10 Ejemplos no limitantes de grupos arilo de la invención son, por ejemplo, fenilo, indanilo, bifenilo, α - o β -naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, 1,2-metilenodioxifenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirrolil-fenilo, furilo, fenil-furilo, benzoctetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, cromenilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzofurazano, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, y similares.

15 Con el término heterociclo (por ejemplo, heterociclilo) o grupo heterocíclico también se propone un heterociclo de 4 a 7 miembros, que por tanto abarca grupos heterocíclicos aromáticos también conocidos como grupos heteroarilo y actualmente abarcados por el término arilo, así como heterociclos que están saturados o parcialmente insaturados con 1 a 3 heteroátomos o grupos heteroatómicos en el anillo seleccionados entre N, NH, O y S.

20 Ejemplos de estos grupos heterocíclicos de 4 a 7 miembros son, por ejemplo, 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, hexametilamina, 1,4-hexahidrodiazepina, azetidina, y similares.

25 Cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo -CONR^aR^b y/o R₁ es un grupo -NR^cR^d y R^a y R^b y/o R^c y R^d se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente que contiene un heteroátomo o grupo heteroatómico en el anillo adicional entre S, O, N o NH.

30 De acuerdo con los significados proporcionados para R^a, R^b, R^c, R^d y R₂, cualquiera de los grupos anteriores puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, seleccionados entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), carboxi, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno; arilo, heterociclilo, grupos amino y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido o arilureido; 35 grupos carbonilamino y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino; grupos hidroxilo y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, alcóxi, alcóxi polifluorado, ariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi o alquilidinaminoxi; grupos carbonilo y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; deriva- 40 dos sulfurados tales como, por ejemplo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfino, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente por uno o más de los grupos mencionados anteriormente. En la presente descripción, salvo que se indique de otro modo, con la expresión átomo halógeno se propone un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

45 Con el término alquilo o alcóxi polifluorado se propone un grupo alquilo C₁-C₆ o alcóxi lineal o ramificado como se ha definido anteriormente, en el que más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por átomos de flúor tales como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, y similares.

A partir de todo lo anterior, está claro para los especialistas en la técnica que cualquier grupo cuyo nombre se ha identificado como un nombre compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, alcóxi, alquiltio, ariloxi, arilalquilo, alquilcarboniloxi y similares, se pretende que se interprete convencionalmente a partir de las partes de que deriva. Hasta ahora, como ejemplo, las expresiones heterociclilalquilo y cicloalquilalquilo significan un grupo alquilo lineal o ramificado que está sustituido adicionalmente por un grupo heterocíclico o cicloalquilo, respectivamente, como se ha definido anteriormente.

50 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales habitualmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados entre las clases alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfóni-

ES 2 333 437 T3

co, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir de los compuestos correspondientes de la presente invención, por ejemplo haciéndolos reaccionar con el ácido o base apropiada.

Una primera clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) en la que R_1 es un grupo $-NR^cR^d$ y R^c y R^d son ambos átomos de hidrógeno o uno de ellos es un átomo de hidrógeno y el otro de R^c o R^d es un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado o es un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R y R_2 son como se han definido anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) en la que R es un grupo R^a con R^a como un átomo de hidrógeno o un grupo $-SO_2R^a$ con R^a como un grupo alquilo lineal o ramificado o arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) en la que R es un grupo $-COR^a$ con R^a como un grupo alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo o arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) en la que R es un grupo $-CONR^aR^b$ con uno de R^a y R^b como un átomo de hidrógeno y el otro de R^a y R^b como un grupo alquilo lineal o ramificado, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) en la que R es un grupo $-CONR^aR^b$ y en la que R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) en la que R_2 es un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado o es un grupo cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R y R_1 son como se han definido anteriormente.

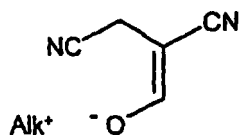
Preferiblemente, dentro de las clases anteriores, R , R_1 y R_2 se seleccionan, cada uno independientemente, de acuerdo con los significados presentados en las tablas I, II y III de la sección experimental.

Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, véase la sección experimental.

Como se ha expuesto anteriormente, un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden obtenerse por un procedimiento que comprende:

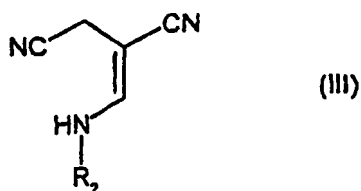
a) hacer reaccionar el siguiente derivado de sal alcalina de formil-succinonitrilo



en la que Alk^+ significa Na^+ o K^+ , con una amina adecuada de fórmula (II)



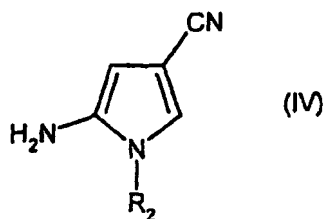
en la que R_2 es como se ha definido anteriormente, en condiciones básicas, para obtener el compuesto de fórmula (III)



ES 2 333 437 T3

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base para obtener un derivado de pirrol de fórmula (IV)

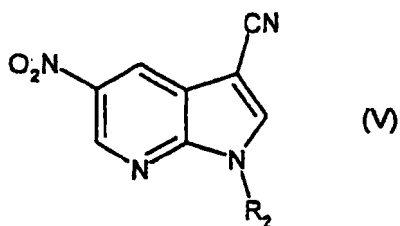
5



10

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con nitromalonaldehído sódico para obtener el compuesto de fórmula (V)

15



20

25

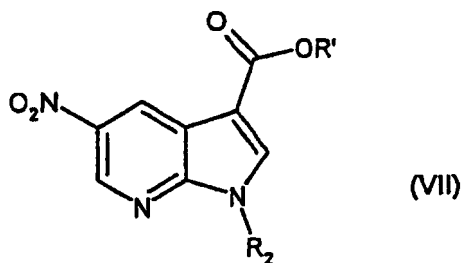
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) en condiciones ácidas y en presencia de un alcohol adecuado de fórmula (VI)

30



en la que R' es un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, para obtener el compuesto de fórmula (VII)

35

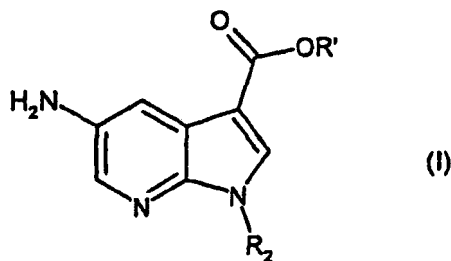


40

45

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con cloruro de estaño(II) para obtener un compuesto de fórmula (I)

50



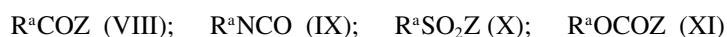
55

60

en la que R₂ y R' son como se han definido anteriormente y, opcionalmente, hacerlo reaccionar de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas (f.1), (f.2), (f.3) o (f.4)

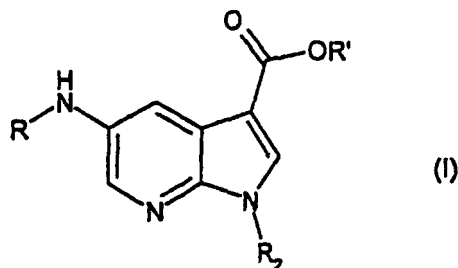
65

f.1) con uno cualquiera de los compuestos de fórmula (VIII), (IX), (X) o (XI)



ES 2 333 437 T3

en las que R^a es como se ha definido anteriormente y Z es un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I)



15 en la que R' es como se ha definido anteriormente y R es un grupo $-\text{COR}^a$, $-\text{CONHR}^a$, SO_2R^a o $-\text{COOR}^a$, respectivamente; o

20 f.2) con una amina adecuada de fórmula (XII) en presencia de trifosgeno o de un cloroformiato adecuado



25 para obtener el compuesto de fórmula (I) anterior en la que R es un grupo $-\text{CONR}^a\text{R}^b$; o

(f.3) con un derivado de aldehído o cetona adecuado de fórmula (XIII) en condiciones de trabajo reductoras



30 en la que cada R^a es igual o diferente como se ha definido anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I) anterior en la que R es un grupo $-\text{CH}(\text{R}^a)\text{R}^a$; o

35 (f.4) con un yoduro o bromuro aromático de fórmula (XIV)



40 en la que X representa un átomo de yodo o bromo y R^a representa un grupo arilo carbocíclico o heterocíclico, en presencia de un catalizador de paladio adecuado y de un ligando, para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R es R^a y este último tiene los significados presentados anteriormente; y, opcionalmente

45 g) convertir el compuesto de fórmula (I) que se obtiene de acuerdo con una cualquiera de las etapas (e), (f.1), (f.2), (f.3) o (f.4) en otro compuesto de fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 El procedimiento anterior es un procedimiento de analogía que puede realizarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

De acuerdo con la etapa (a) del procedimiento, la sal alcalina de formil-succinonitrilo se hace reaccionar con una amina adecuada de fórmula (II) en la que R_2 es como se ha definido en la fórmula (I), para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (III). Preferiblemente, la reacción sucede partiendo de sal potásica de formil-succinonitrilo.

55 La reacción se realiza en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de metilato sódico, etilato sódico, hidruro sódico, terc-butóxido de potasio y similares, en un disolvente adecuado tal como tolueno o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo. Para una referencia general a las condiciones de trabajo que conducen a la preparación del compuesto de fórmula (III) véase, por ejemplo, J.C.S. Perkin Trans. I: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (1975), (19), 1910-13; Synthetic Communication, 24 (19), 2697-2705 (1994); y Org. Proc. Res. Dev., 7 (2), 209-213, 2003.

60 De acuerdo con la etapa (b) del procedimiento, el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar adicionalmente en condiciones básicas sin la necesidad de aislarse y purificarse adicionalmente.

65 Preferiblemente, la reacción se realiza con un hidróxido alcalino, por ejemplo un exceso de hidróxido sódico o potásico, en un disolvente adecuado como un alcohol inferior, por ejemplo etanol (para una referencia general a las condiciones de reacción anteriores véase, como ejemplo, las publicaciones mencionadas anteriormente).

ES 2 333 437 T3

De acuerdo con la etapa (c) del procedimiento, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con nitromalonaldehído sódico para obtener la formación de la estructura de anillo bicíclico azaindol de fórmula (V). La reacción se realiza en presencia de un disolvente adecuado; por ejemplo un alcohol inferior, en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico.

5

Con la expresión alcohol inferior en este documento se propone cualquier alcohol lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono; preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de n-propanol.

De acuerdo con la etapa (d) del procedimiento, el compuesto de fórmula (V) se convierte en el derivado carboxiéster correspondiente de fórmula (VII) trabajando de acuerdo con técnicas convencionales, es decir, en presencia de un alcohol inferior adecuado de fórmula (VI). Típicamente, el empleo de un gran exceso del mismo alcohol, puede actuar como reactivo y también como medio disolvente. Preferiblemente, la reacción se realiza con n-propanol para conducir al compuesto de fórmula (VII) en la que R' justo representa n-propilo.

De acuerdo con la etapa (e) del procedimiento, el grupo nitro del compuesto de fórmula (VII) se reduce en el derivado amino correspondiente. La reducción se realiza preferiblemente en presencia de cloruro de estaño(II) en N-metilpirrolidona (NMP) de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Claramente, cualquiera de los varios procedimientos conocidos en la técnica para reducir grupos nitro en grupos amino, por ejemplo los que comprenden hidrogenación catalítica, pueden también emplearse de forma exitosa.

20

A partir de lo anterior, está claro para los especialistas en la técnica que la reacción anterior de la etapa (e) permite obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R es un átomo de hidrógeno, R₁ es un grupo -OR^c en el que R^c es justo el grupo alquilo R' que se introduce a través de la etapa (d) del procedimiento, por ejemplo n-propilo, y R₂ es como se ha expuesto en la fórmula (I).

25

El compuesto de fórmula (I) obtenido de este modo después de puede convertirse en una diversidad de derivados de fórmula (I) trabajando como se ha descrito en una cualquiera de las etapas de (f.1) a (f.4) del procedimiento, de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

Típicamente, el compuesto de fórmula (I) de la etapa (e) que porta un grupo amino en la posición 5 puede hacerse reaccionar: con un compuesto de fórmula (VIII) para obtener el derivado carboxamido correspondiente en el que R es -COR^a y R^a es como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (IX) para obtener el derivado ureido correspondiente en el que R es -CONHR^a y R^a es como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (X) para obtener un derivado sulfonamido en el que R es -SO₂R^a y R^a es como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (XI) para obtener un derivado carbamato en el que R es -COOR^a y R^a es como se ha definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (XII) y trifosgeno o un cloroformiato adecuado para obtener un derivado ureido en el que R es -CONR^aR^b y R^a y R^b son como se han definido anteriormente; con un compuesto de fórmula (XIII) en condiciones de trabajo reductoras para obtener un derivado en el que R es -CH(R^a)R^a y cada R^a, iguales o diferentes e independientemente entre sí, es como se ha definido anteriormente.

40

Una cualquiera de las reacciones anteriores se realiza de acuerdo con procedimientos convencionales normalmente usados en la preparación de derivados amino funcionalizados, partiendo de la amina correspondiente.

Dentro de los compuestos de fórmula (VIII), (X) o (XI) de la etapa (f.1), Z representa un átomo de halógeno y, incluso más preferiblemente, un átomo de cloro.

45

A este respecto, el compuesto de fórmula (I) de la etapa (e) se disuelve en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahydrofurano, dioxano o similares, y se añade al mismo una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato sódico. Después se añade el compuesto de fórmula general (VIII), (X) o (XI) y la mezcla se agita durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 15 horas, a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. Cuando se usa un isocianato de fórmula general (IX), las condiciones de reacción son las mismas que las presentadas anteriormente excepto en que puede no ser necesaria la base. En todas estas reacciones, puede usarse opcionalmente un catalizador adecuado tal como dimetilaminopiridina.

55

De acuerdo con la etapa (f.2) del procedimiento, el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (e) puede hacerse reaccionar con un derivado amino de fórmula (XII) en presencia de trifosgeno o de un cloroformiato adecuado tal como, por ejemplo, 4-nitrofenilcloroformiato.

La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como hidrocarburo halogenado, preferiblemente diclorometano, en presencia de una base tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina y trabajando a temperatura ambiente.

60

De acuerdo con la etapa (f.3) del procedimiento, el compuesto de fórmula (I) de la etapa (e) se hace reaccionar, en condiciones reductoras, con un derivado aldehído o cetona de fórmula (XIII) para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que R es como se ha definido anteriormente. A partir de lo anterior, está claro para los especialistas en la técnica que empleando un derivado aldehído de fórmula (XIII) en la que uno de los dos R^a es un átomo de hidrógeno, puede obtenerse el derivado correspondiente en el que R es -CH₂R^a. Asimismo; emplean-

65

ES 2 333 437 T3

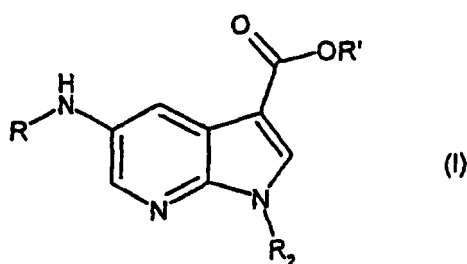
do un derivado cetona, pueden obtenerse compuestos que tienen como R el grupo $-\text{CH}(\text{R}^a)\text{R}^a$, en el que cada R^a es, independientemente entre sí, como se ha expuesto anteriormente pero diferente de hidrógeno.

De acuerdo con la etapa (f.4) del procedimiento, el compuesto de fórmula (I) de la etapa (e) se convierte en el derivado arilado correspondiente de fórmula (I) en la que R es R^a y R^a es un grupo arilo, por tanto comprende grupos aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos.

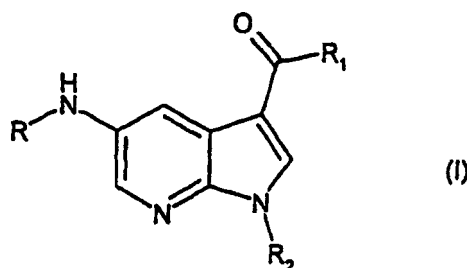
La reacción se realiza de acuerdo con procedimientos conocidos, con cualquier yoduro o bromuro de arilo adecuado de fórmula (XIV) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un catalizador de paladio como acetato de paladio o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, y de un ligando adecuado. Véase, para una referencia general a la reacción de arilación anterior y las condiciones de trabajo de la misma que también incluyen disolventes, catalizadores y ligandos, J. Am. Chem. Soc., (2003), 125, 6653-55; JOC (2001), 66, 2560-2565; y JOC (2002), 67, 6479-6486.

Además de lo anterior, también está claro para los especialistas en la técnica que, cuando se desee, cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula (I) preparados de este modo puede convertirse adicionalmente en otros derivados de fórmula (I), como se expone en la etapa (g), trabajando de acuerdo con procedimientos convencionales.

Como ejemplo, los compuestos de fórmula (I)



en la que R y R_2 son como se ha expuesto anteriormente y R' representa un grupo alquilo dado, por ejemplo n-propilo, puede convertirse en los compuestos de fórmula (I):



h) en la que R y R_2 son como se han definido anteriormente y R_1 es $-\text{OR}^c$ con R^c diferente de n-propilo, a través de reacciones de transesterificación realizadas de acuerdo con procedimientos bien conocidos, por ejemplo con un compuesto adecuado de fórmula (XV)

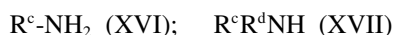


en condiciones ácidas o básicas, opcionalmente en presencia de catalizadores adecuados basados en metales, como óxido de dibutilestano o alcóxidos de titanio tales como, por ejemplo, etóxido de titanio(IV), isopropóxido de titanio (IV) y similares;

i) en la que R y R_2 son como se han definido anteriormente y R_1 es un grupo $-\text{OH}$, a través de hidrólisis ácida o básica.

Como ejemplo adicional, los compuestos de fórmula (I) en la que R y R_2 son como se han definido anteriormente y R_1 es un grupo $-\text{OR}^c$ en el que R^c es un grupo alquilo también pueden convertirse en los derivados amido correspondientes de fórmula (I)

j) en la que R_1 es $-\text{NR}^c\text{R}^d$, con R^c y R^d como se han definido anteriormente, por tratamiento con amoniaco o con una amina adecuada de fórmula (XVI) o (XVII)



opcionalmente en presencia de catalizadores adecuados tales como, por ejemplo, cianuro sódico o dimetilamino-piridina.

ES 2 333 437 T3

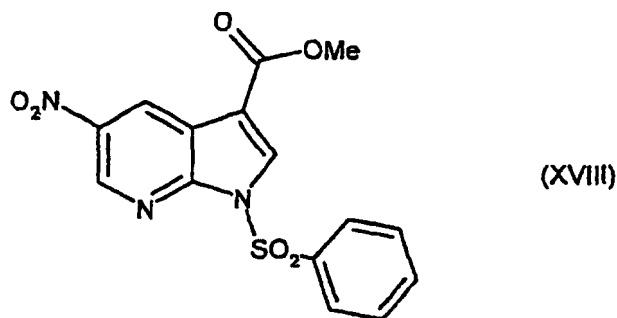
Asimismo, los compuestos de fórmula (I) en la que R y R₂ son como se han definido anteriormente y R₁ es un grupo -OR^c con R^c como hidrógeno también pueden convertirse en los derivados amido correspondientes de fórmula (I), por reacción con cualquier amina adecuada HNR^cR^d, en presencia de un agente de condensación adecuado, por ejemplo dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), tetrafluoroborato de O-benzotriazoliltetrametilisouronio (TB-TU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP).

Además de lo anterior, los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ es un grupo arilo (por ejemplo fenilo, piridilo, fenilo opcionalmente sustituido, y similares) o una cadena de hidrocarburo en la que el primer átomo de carbono directamente unido al átomo de nitrógeno del pirrol es un átomo de carbono primario o secundario que tiene la fórmula -CH₂- (por ejemplo bencilo, etilo, n-propilo y similares) o -CH< (por ejemplo difenilmetilo, isopropilo, y similares), también pueden prepararse de acuerdo con un vía sintética alternativa.

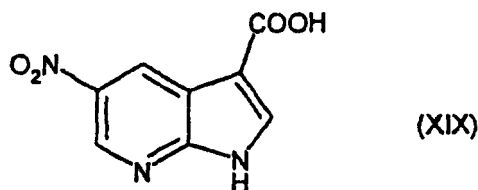
Dicha vía comprende, en particular, un enfoque diferente para la preparación del compuesto intermedio de fórmula (VII) de la etapa (d).

Por lo tanto, un objetivo adicional de la invención es un proceso para preparar estos últimos compuestos de fórmula (I) que tienen R₂ como un grupo arilo o una cadena de hidrocarburo en la que el primer átomo de carbono directamente unido al átomo de nitrógeno del pirrol es un átomo de carbono primario o secundario, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo dicho procedimiento:

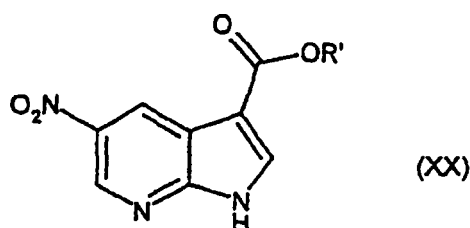
k) hacer reaccionar éster metílico del ácido 1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico con nitrato de tetrabutilamonio (TBAN) en presencia de anhídrido trifluoroacético (TFAA), para obtener un compuesto de fórmula (XVIII)



l) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) en condiciones básicas o ácidas de hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula (XIX) o una sal del mismo



m) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con un agente protector de carboxi, por ejemplo un agente de esterificación, para obtener un compuesto de fórmula (XX)

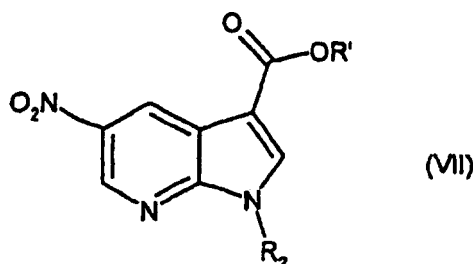


en la que R' significa alquilo, por ejemplo metilo;

n) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI)



en la que R_2 es un grupo arilo o una cadena de hidrocarburo que tiene el primer átomo de carbono unido directamente a Z' como un átomo de carbono primario o secundario, y Z' es un átomo de halógeno o cualquier grupo saliente adecuado tal como tosilo o mesilo; para obtener un compuesto de fórmula (VII)



15 en la que R_2 y R' son como se han definido anteriormente;

y después hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) anterior de acuerdo con las etapas restantes del procedimiento de (e) a (g).

20 El procedimiento anterior también es un procedimiento de analogía que puede realizarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

25 En particular, de acuerdo con la etapa (k) del procedimiento, la nitración de éster metílico del ácido 1-(fenilsulfonyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico para producir el compuesto de fórmula (XVIII) se realiza con nitrato de tetrabutilamonio (TBAN) en presencia de anhídrido trifluoroacético (TFAA). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, trabajando a una temperatura que varía de 0°C a temperatura ambiente y durante un tiempo que varía de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 30 horas.

30 De acuerdo con la etapa (l) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XVIII) puede experimentar hidrólisis en condiciones básicas o ácidas. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de hidróxido sódico acuoso y de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), a una temperatura que varía de temperatura ambiente a aproximadamente 90°C y durante un tiempo de 4 horas a un día. De acuerdo con las condiciones de trabajo que se están empleando, el compuesto de fórmula (XVIII) podría obtenerse en su forma ácida o, como alternativa, en forma de una sal.

35 Preferiblemente, la reacción de hidrólisis se realiza en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxido sódico, para obtener la sal sódica correspondiente.

40 De acuerdo con la etapa (m) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XIX) puede esterificarse de acuerdo con condiciones de trabajo bien conocidas en presencia de alcoholes adecuados. Como ejemplo, esta reacción puede realizarse en presencia de metanol para obtener el derivado éster carboximetílico correspondiente de fórmula (XX) en la que R' significa metilo.

45 Como alternativa, el compuesto de fórmula (XX) de la etapa (m) en la que R' justo significa metilo también puede prepararse a través de la hidrólisis directa del compuesto de fórmula (XVIII) de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo en presencia de trimetilsilanolato potásico en tetrahidrofurano (THF) o de trietilamina (TEA) en metanol.

50 Finalmente, de acuerdo con la etapa (n) del procedimiento, el compuesto de fórmula (XX) se convierte en el compuesto de fórmula (VII) a través de reacción con un compuesto adecuado de fórmula (XXI) en la que R_2 y Z' tienen los significados presentados anteriormente. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, hexametildisilazida potásica (KHMDs), hexametildisilazida de litio (LHMDS), hexametildisilazida sódica (NHMDS), diisopropilamida de litio (LDA) o terc-butylimino(pirrolidino)fosforano (BTTP), en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, diclorometano, acetoni-
55 trilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y similares.

De acuerdo con una realización preferida, la reacción se realiza con BTTP en diclorometano.

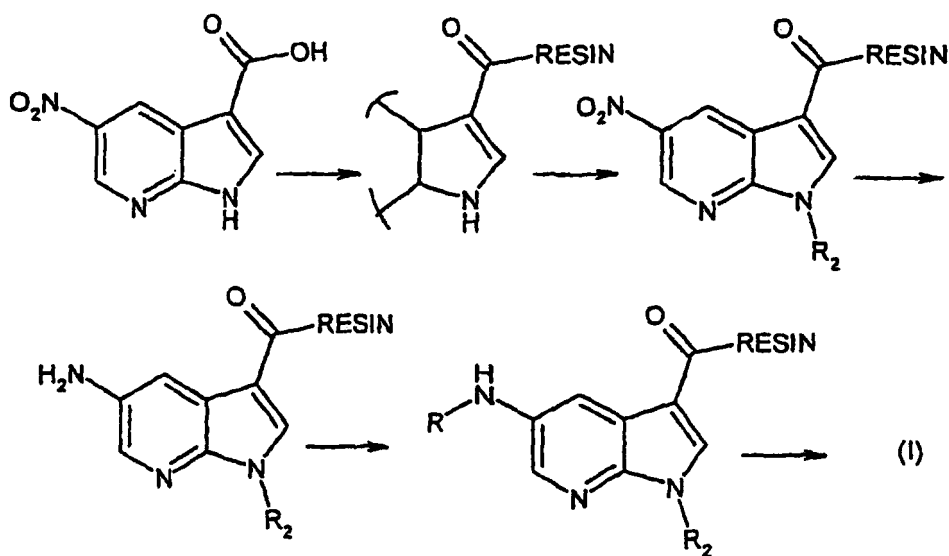
60 También se conocen en la técnica procedimientos alternativos para alquilar el átomo de nitrógeno del pirrol de ciclos de pirrolo-piridina, por ejemplo partiendo de restos metilideno activados ($=CH_2$) como se presenta en Perkin 1, (19), 3317-3324, 2000; o Tetrahedron: Asymmetry, 11 (23), 4719-4724, 2000.

65 A partir de todo lo anterior, está claro para lo especialistas en la técnica que si un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con los procedimientos anteriores que comprenden cualquier variante de los mismos, se obtiene en forma de una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros individuales de fórmula (I), realizada de acuerdo con técnicas convencionales, aún está dentro del alcance de la presente invención.

Como alternativa, el compuesto intermedio de fórmula (XIX) de la etapa (I) puede sostenerse primero sobre una resina polimérica y después hacerse reaccionar según las etapas restantes del procedimiento, por ejemplo insertando el resto R₂ en la posición 1 del azaindol, reduciendo el grupo nitro en la posición 5 en amino, funcionalizando el propio grupo amino y escindiendo la resina para obtener los compuestos de fórmula (I) deseados.

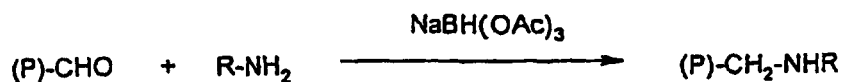
Cualquiera de las reacciones anteriores se realiza de acuerdo con procedimientos conocidos, trabajando como se ha presentado anteriormente, para obtener compuestos de fórmula (I) en la que R₂ es un grupo arilo o una cadena de hidrocarburo que tiene el primer átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del pirrol como un átomo de carbono primario o secundario, como se ha expuesto anteriormente.

Esta última vía sintética puede resumirse del siguiente modo:



Preferiblemente, la resina anterior es una resina poliestirénica disponible en el mercado incluyendo, por ejemplo, resina Wang, resina de tritilo, resina de Cl-tritilo, resina de amida de Rink, resina Tentagel OH y derivados de las mismas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la resina poliestirénica es una resina poliestirénica de formilo derivatizada que puede obtenerse haciendo reaccionar una resina poliestirénica de formilo disponible en el mercado, por ejemplo resina de 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril AM, con un derivado amino adecuado en condiciones reductoras, por ejemplo en presencia de borohidruro sódico y derivados del mismo, sustancialmente del siguiente modo:



La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano y en presencia de ácido acético.

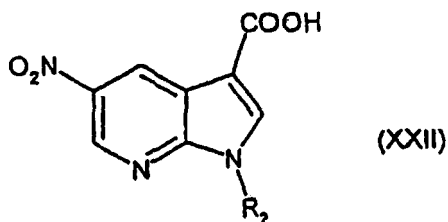
Los derivados amino sostenidos en polímero obtenidos de este modo, particularmente aquellos que pueden conocerse como la resina poliestirénica de formilo derivatizada anterior, son ampliamente conocidos en la técnica.

En general, las aminas cargadas sobre resinas poliestirénicas de formilo también conocidas como resinas poliestirénicas de Metoxi Benzaldehído Sensibles a Ácido (resina AMEBA) se preparan por aminación reductora convencional en presencia de un exceso de amina en TMOF/DCE y NaBH(OAc)₃ o AcOH/DMF y NaCNBH₃, por ejemplo como se presenta en Tetrahedron Letters (1997), 38, 7151-7154; J. Am. Chem. Soc. (1998), 120, 5441; y Chem. Eur. J. (1999), 5, 2787.

Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo dicho procedimiento:

o) convertir el compuesto de fórmula (VII) que se prepara de acuerdo con la etapa (d) o (n) de los procedimientos mencionados anteriormente en el derivado carboxiácido correspondiente de fórmula (XXII)

5



10

en la que R₂ es como se ha expuesto en la fórmula (I);

15

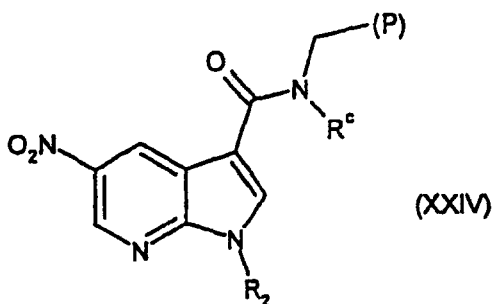
p) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con una resina poliestirénica de formilo derivatizada de fórmula (XXIII)

20



en la que (P) es la resina y R^c es como se ha expuesto en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (XXIV)

25

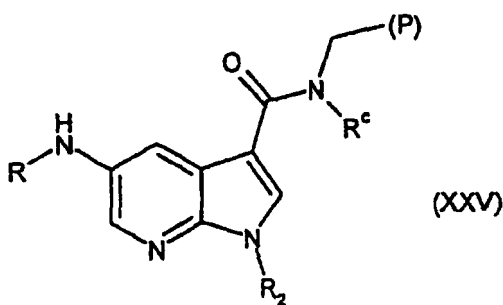


30

35

q) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIV) de acuerdo con la etapa (e) y, opcionalmente, a una cualquiera de las etapas (f.1), (f.2), (f. 3) o (f.4), para obtener un compuesto de fórmula (XXV)

40



45

50

55

en la que (P), R₂ y R^c son como se ha expuesto anteriormente y R es como se ha definido en la fórmula (I);

r) escindir la resina del compuesto de fórmula - (XXV) en condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R y R₂ son como se han definido anteriormente y R₁ es un grupo -NHR^c en el que R^c es como se ha definido anteriormente; y, opcionalmente,

60

s) convertir el compuesto de fórmula (I) obtenido de este modo en otro compuesto de fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

De acuerdo con la etapa (o) del procedimiento, el derivado carboxiéster de fórmula (VII) se hidroliza en el carboxiácido correspondiente trabajando de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo en condiciones ácidas o básicas.

De acuerdo con la etapa (p) del procedimiento, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo NMP, en presencia de diisopropiletilamina (DIEA), dimetilaminopiridina (DMAP) y de un agente de condensación adecuado tal como, por ejemplo 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o tetrafluoroborato de O-benzotriazolil tetrametilisouronio (TBTU).

De acuerdo con la etapa (q), el compuesto de fórmula (XXIV) sostenido se reduce primero según la etapa (e) del procedimiento para obtener el derivado amino, y opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente como se ha indicado anteriormente, para dar lugar a una diversidad de compuestos funcionalizados en la posición 5 del anillo de pirrolo[2,3-b]piridina. Las condiciones de trabajo son esencialmente las presentadas anteriormente trabajando en condiciones de trabajo homogéneas.

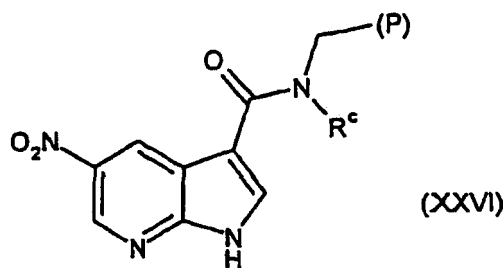
La escisión de la resina de acuerdo con la etapa (r) puede realizarse en condiciones ácidas en presencia de ácidos adecuados tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, trifluoroacético, metanosulfónico o p-toluenosulfónico.

Otro objetivo de la invención es también un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo dicho procedimiento:

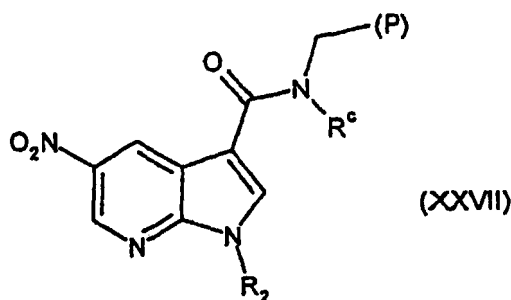
t) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) que se obtiene en la etapa previa (l) con una resina poliestirénica de formilo derivatizada de fórmula (XXIII)



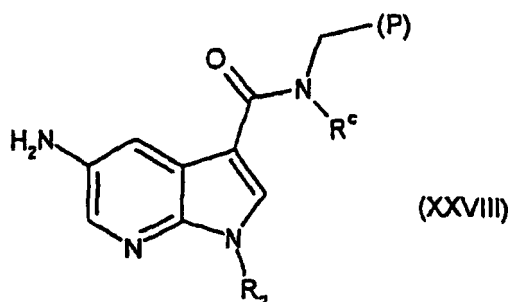
en la que (P) es la resina y R^c es como se ha expuesto en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (XXVI)



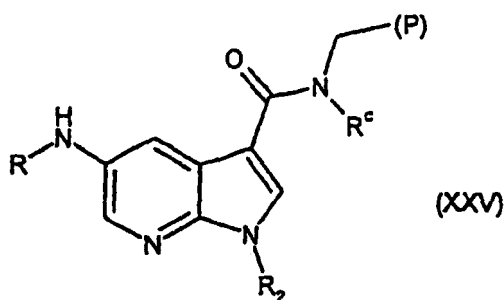
u) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXI) como se ha descrito en la etapa (n) para obtener un compuesto de fórmula (XXVII)



v) reducir el compuesto de fórmula (XXVII) en el derivado amino correspondiente de fórmula (XXVIII) como se ha expuesto en la etapa (e)



y, opcionalmente, convertirlo de acuerdo con una cualquiera de las etapas (f.1), (f.2), (f.3) o (f.4), para obtener un compuesto de fórmula (XXV)

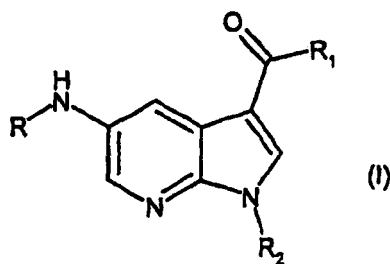


en la que (P), R_2 y R^c son como se ha expuesto anteriormente y R es como se ha definido en la fórmula (I);

20 w) escindir la resina del compuesto de fórmula (XXV) de acuerdo con la etapa (r) y, opcionalmente, convertir el compuesto obtenido de este modo de acuerdo con la etapa (s).

Claramente, trabajando de acuerdo con técnicas de química combinatoria como se ha indicado anteriormente, puede obtenerse una pluralidad de compuestos de fórmula (I).

25 Por tanto, un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (I)



40 en la que

R se selecciona entre el grupo constituido por $-R^a$, $-COR^a$, $-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$ o $-COOR^a$;

45 R_1 es un grupo $-NR^cR^d$ o $-OR^c$;

50 en la que R^a , R^b , R^c , y R^d , iguales o diferentes, cada uno de ellos es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil-alquilo C_1-C_6 , arilo o aril-alquilo C_1-C_6 carbocíclico o heterocíclico, heterociclo o heterociclo-alquilo C_1-C_6 o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R^a y R^b así como R^c y R^d pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

55 R_2 es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil-alquilo C_1-C_6 , arilo o aril-alquilo C_1-C_6 carbocíclico o heterocíclico, heterociclo o heterociclo-alquilo C_1-C_6 ; o isómeros, tautómeros, vehículos, metabolitos, profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la biblioteca mencionada anteriormente comprende los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es un grupo $-NR^cR^d$ y R^c y R^d son ambos átomos de hidrógeno o uno de ellos es un átomo de hidrógeno y el otro de R^c o R^d es un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado o es un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R y R_2 son como se han definido anteriormente.

65 También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo R^a con R^a como un átomo de hidrógeno o un grupo $-SO_2R^a$ con R^a como un grupo alquilo lineal o ramificado o un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

ES 2 333 437 T3

También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo -COR^a con R^a como un grupo alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo o arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente.

5 También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo -CONR^aR^b con uno de R^a y R^b como un átomo de hidrógeno y el otro de R^a y R^b como un grupo alquilo lineal o ramificado, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente.

10 También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo -CONR^aR^b y en la que R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente.

15 También se prefiere una biblioteca de compuestos de fórmula (I) en la que R₂ es un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado o es un grupo cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o un arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido; y R y R₁ son como se han definido anteriormente.

Para una referencia general a las bibliotecas anteriores de compuestos de fórmula (I) véase la sección experimental.

20 A partir de todo lo anterior, está claro para los especialistas en la técnica que una vez se ha preparado de este modo una biblioteca de derivados de pirrolo[2,3-b]piridina, por ejemplo constituida por unos pocos miles de compuestos de fórmula (I), dicha biblioteca puede usarse muy ventajosamente para exploraciones de quinazinas dadas, como se ha informado anteriormente.

25 Véase, para una referencia general a bibliotecas de compuestos y usos de los mismos como herramientas para explorar actividades biológicas, J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226.

Farmacología

30 Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína quinasa y son por lo tanto útiles, por ejemplo, para limitar la proliferación no regulada de células tumorales. En terapia, se usan en el tratamiento de diversos tumores, tales como los presentados anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares tales como psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis y estenosis postquirúrgica y reestenosis y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

35 La actividad inhibidora de inhibidores putativos de cdk/ciclina y la potencia de compuestos seleccionados se determina a través de un procedimiento de ensayo basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

40 El ensayo consiste en la transferencia del resto fosfato marcado con radiactividad por la quinasa a un sustrato biotinilado. El producto biotinilado marcado con ³³P resultante se deja unirse a perlas SPA revestidas con estreptavidina (capacidad de biotina 130 pmol/mg), y se mide la luz emitida en un contador de centelleo.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk2/Ciclina A

45 Reacción de quinasa: se añadieron sustrato histona H1 biotinilada en el laboratorio (Sigma n° H-5505) 4 μM, ATP 10 μM (0,1 microCi P³³γ-ATP), complejo Ciclina A/CDK2 1,1 nM, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 60 min. a temperatura ambiente, se detuvo la reacción por la adición de 100 μl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP 500 μM frío, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μl de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μl de CsCl 5 M. Después de 4 horas, las placas se leyeron durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

55 Determinación de CI50: se ensayaron inhibidores a diferentes concentraciones que variaban de 0,0015 a 10 μM. Se analizaron los datos experimentales por el programa informático GraphPad Prizm usando la ecuación lógica de cuatro parámetros:

60
$$y = inferior + (superior - inferior) / (1 + 10^{((\log CI50 - x) * pendiente)})$$

65 en la que x es el logaritmo de la concentración de inhibidor, y es la respuesta; y comienza en la parte inferior y va hasta la parte superior con una forma sigmoide.

ES 2 333 437 T3

Cálculo de K_i

Procedimiento experimental: La reacción se realizó en tampón (Tris 10 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, 0,2 mg/ml de BSA, DTT 7,5 mM) que contenía enzima 3,7 nM, histona y ATP (proporción constante de ATP frío/marcado 1/3000). La reacción se detuvo con EDTA y se capturó el sustrato sobre una fosfomembrana (placas Multiscreen de 96 pocillos de Millipore). Después de un lavado extensivo, se leyeron las placas Multiscreen en un contador TOP-Count. Se midió el control (tiempo cero) para cada concentración de ATP e histona.

Diseño experimental: Se miden las velocidades de reacción a cuatro concentraciones de ATP, sustrato (histona) e inhibidor. Se diseñó una matriz de concentración de 80 puntos alrededor los valores de K_m respectivos de ATP y sustrato, y los valores de CI_{50} del inhibidor (0,3, 1, 3, 9 veces los valores de K_m o CI_{50}). Un experimento de transcurso del tiempo preliminar en ausencia de inhibidor y a diferentes concentraciones de ATP y sustrato permite la selección de un único tiempo de valoración (10 min.) en el intervalo lineal de la reacción para el experimento de determinación de K_i .

Estimaciones del parámetro cinético: Los parámetros cinéticos se estimaron por regresión de mínimos cuadrados no lineal simultánea usando la [Ec.1] (inhibidor competitivo respecto a ATP, mecanismo aleatorio) usando la serie completa de datos (80 puntos):

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + a \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot \left(K_b + \frac{B}{\beta} \right)} \quad [Ec. 1]$$

en la que $A=[ATP]$, $B=[sustrato]$, $I=[inhibidor]$, V_m =velocidad máxima, K_a , K_b , K_i la constante de disociación de ATP, sustrato e inhibidor respectivamente, α y β el factor de cooperatividad entre la unión de sustrato y ATP y la unión de sustrato e inhibidor respectivamente.

Además los compuestos seleccionados se caracterizan en un panel de ser/thre quinasas estrictamente relacionadas con el ciclo celular (cdk2/ciclina E, cdk1/ciclina B1, cdk5/p25, cdk4/ciclina D1), y también para la especificidad sobre MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Aurora-2 y Cdc 7.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk2/Ciclina E

Reacción de quinasa: se añadieron sustrato histona H1 biotinilada en el laboratorio (Sigma nº H-5505) 10 μM , ATP 30 μM (0,3 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 4 ng de complejo GST-Ciclina E/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 60 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 μl de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 μM , Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μl de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μl de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

Determinación de CI_{50} : véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad cdk1/Ciclina B1

Reacción de quinasa: se añadieron sustrato histona H1 biotinilada en el laboratorio (Sigma nº H-5505) 4 μM , ATP 20 μM (0,2 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 3 ng de complejo Ciclina B/CDK1, inhibidor en un volumen final de 30 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de 20 min. de incubación a t.a., la reacción se detuvo por 100 μl de PBS + EDTA 32 mM + Triton X-100 al 0,1% + ATP 500 μM , que contenía 1 mg de perlas SPA. Después se transfiere un volumen de 110 μl a la placa Optiplate.

Después de 20 min. de incubación para la captura de sustrato, se añadieron 100 μl de CsCl 5 M para permitir la estratificación de las perlas hasta la parte superior de la placa Optiplate y se deja reposar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de CI_{50} : véase anteriormente.

ES 2 333 437 T3

Ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25

El ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25 se realiza de acuerdo con el siguiente protocolo.

5 Reacción de quinasa: se añadieron sustrato histona H1 biotinilada (Sigma n° H-5505) 10 μ M, ATP 30 μ M (0,3 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 15 ng de complejo CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 35 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 μ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 μ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μ l de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

Determinación de CI50: véase anteriormente.

15

Ensayo de inhibición de la actividad cdk4/Ciclina D1

20 Reacción de quinasa: se añadieron sustrato GST-Rb de ratón (769-921) 0,4 μ M (n° sc-4112 de Santa Cruz), ATP 10 μ M (0,5 μ Ci $P^{33}\gamma$ -ATP), 100 ng de GST-ckd4/GST-Ciclina D1 expresado en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de 40 min. de incubación a 37°C, la reacción se detuvo por 20 μ l de EDTA 120 mM.

25 Captura: se transfirieron 60 μ l de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Después las placas se lavaron 3 veces con 150 μ l/pocillo de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron por el sistema de filtración MultiScreen.

30 Detección: los filtros se dejaron secar a 37°C, después se añadieron 100 μ l/pocillo de agente de centelleo y se detectó el fragmento Rb marcado con ³³P por recuento de radiactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de CI50: véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad MAPK

40 Reacción de quinasa: se añadieron sustrato MBP biotinilado en el laboratorio (Sigma n° M-1891) 10 μ M, ATP 15 μ M (0,15 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biotechnology n° 14-173), inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 35 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 μ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 μ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μ l de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

45

Determinación de CI50: véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad PKA

50

55 Reacción de quinasa: se añadieron sustrato histona H1 biotinilada en el laboratorio (Sigma n° H-5505) 10 μ M, ATP 10 μ M (0,2 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 0,45 U de PKA (Sigma n° 2645), inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 90 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 μ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 μ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μ l de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

60 Determinación de CI50: véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad EGFR

65 Reacción de quinasa: se añadieron sustrato MBP biotinilado en el laboratorio (Sigma n° M-1891) 10 μ M, ATP 2 μ M (0,04 microCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 36 ng de GST-EGFR expresado en células de insecto, inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 μ M, + 0,2 mg/ml de BSA) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 20 min. a temperatura

ES 2 333 437 T3

ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 μ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 μ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μ l de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

5

Determinación de CI50: véase anteriormente.

Ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R

10

El ensayo de inhibición de la actividad IGF1-R se realiza de acuerdo con el siguiente protocolo.

Activación de la enzima: debe activarse IGF1-R por auto-fosforilación antes de iniciar el experimento. Justo antes del ensayo, se incubaba una solución enzimática concentrada (694 nM) durante media hora a 28°C en presencia de ATP 100 μ M y después lleva a la dilución de trabajo en el tampón indicado.

15

Reacción de quinasa: se añadieron sustrato péptido IRS1 biotinilado (PRIMM) 10 μ M, inhibidor 0-20 μ M, ATP 6 μ M, 1 microCi 33 P ATP, y GST-IGF1-R 6 nM (pre-incubado durante 30 min. a temperatura ambiente con ATP frío 60 μ M) en un volumen final de 30 μ l de tampón (HEPES 50 mM pH 7,9, MnCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 μ M) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de incubación durante 35 min. a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 μ l de tampón PBS que contenía EDTA 32 mM, ATP frío 500 μ M, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina. Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μ l de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenía 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

25

Ensayo de inhibición de la actividad Aurora-2

Reacción de quinasa: se añadieron péptido biotinilado (4 repeticiones de LRRWSLG) 8 μ M, ATP 10 μ M (0,5 μ Ci P³³ γ -ATP), 7,5 ng de Aurora 2, inhibidor en un volumen final de 30 μ l de tampón (HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,2 mg/ml de BSA, ortovanadato 3 μ M) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción y se capturó el péptido biotinilado añadiendo 100 μ l de suspensión de perlas.

30

Estratificación: se añadieron 100 μ l de CsCl₂ 5 M a cada pocillo y se dejaron reposar 4 horas antes de contar la radiactividad en el instrumento Top-Count.

35

Determinación de CI50: véase anteriormente.

40

Ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4

El ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4 se realiza de acuerdo con el siguiente protocolo.

El sustrato biotina-MCM2 se trans-fosforila por el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con γ ³³-ATP. El sustrato fosforilado biotina-MCM2 después se captura por perlas revestidas con estreptavidina y el grado de fosforilación se evalúa por recuento β .

45

El ensayo de inhibición de la actividad Cdc7/dbf4 se realizó en un placa de 96 pocillos de acuerdo con el siguiente protocolo.

50

A cada pocillo de la placa se añadieron:

- 10 μ l de sustrato (MCM2 biotinilado, concentración final 6 μ M)

55

- 10 μ l de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final 17,9 nM)

- 10 μ l de compuesto de ensayo (12 concentraciones crecientes en el intervalo nM a μ M para generar una curva de respuesta a dosis)

60

- 10 μ l de una mezcla de ATP frío (concentración final 2 μ M) y después se usó ATP radiactivo (proporción molar 1/5000 con ATP frío) para iniciar la reacción que se dejó que tuviera lugar a 37°C.

65

Se diluyeron el sustrato, la enzima y el ATP en HEPES 50 mM pH 7,9 que contenía MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, NaVO₃ 3 μ M, glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de BSA. El disolvente para ensayar los compuestos también contenía DMSO al 10%.

ES 2 333 437 T3

Después de incubación durante 60 minutos, la reacción se detuvo añadiendo a cada pocillo 100 μ l de PBS pH 7,4 que contenía EDTA 50 mM, ATP frío 1 mM, Triton X100 al 0,1% y 10 mg/ml de perlas SPA revestidas con estreptavidina.

5 Después de 20 min. de incubación, se extrajeron 110 μ l de suspensión y se transfirieron en placas OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 100 μ l de CsCl 5 M. Después de 4 horas, se leyeron las placas durante 2 min. en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

Determinación de CI50: véase anteriormente.

10

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para su administración a un mamífero, por ejemplo a seres humanos, se administran por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, estado del paciente y la vía de administración.

15 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) preferiblemente varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos con un azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intramedular.

25 Además, los compuestos de la invención pueden administrarse como agentes únicos o, como alternativa, en combinación con tratamientos anti-cáncer conocidos tales como radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibi-
30 dores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares, opcionalmente con formulaciones liposomales de los mismos.

35 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse secuencialmente con agentes anti-cáncer conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación.

40 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (que puede ser un vehículo o un diluyente).

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan habitualmente siguiendo procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

50 Por ejemplo, las formas orales sólidas contienen, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, un almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de un modo conocido, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, revestimiento
55 con azúcares, o revestimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral también pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.

60 Los jarabes pueden contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, goma de agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

65 La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o

ES 2 333 437 T3

infusiones intravenosas pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener como vehículo propilenglicol.

5 Los supositorios pueden contener junto con el compuesto activo un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster graso de polioxietilensorbitán o lecitina.

Los siguientes ejemplos adjuntos pretenden ilustrar mejor la presente invención sin poner ninguna limitación a la misma.

10 Sección experimental

Procedimientos Generales

15 La cromatografía ultrarrápida se realizó en gel de sílice (Merck calidad 9395, 60A). Los tiempos de cromatografía líquida a elevada presión (HPLC: valores de t.r.) se determinaron por:

Procedimiento 1 (HPLC_1):

20 Instrumentación: bomba binaria Hewlett Packard 1312A; tomamuestras automático Gilson 215 equipado con una jeringa de 1 ml, Detector de Dispersión de Luz Evaporativa (ELSD) Polymer Labs PL1000, y un espectrómetro de masas Micromass ZMD que funciona en modo de ionización positiva por electronebulización. El eluyente de CL se divide y aproximadamente 200 μ l/min entran en el espectrómetro de masas, 800 μ l/min al ELS.

25 Condiciones cromatográficas: Las fases móviles de HPLC constan de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua de calidad HPLC (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo de calidad HPLC (B). El gradiente de HPLC se muestra en la siguiente tabla

Tiempo (minutos)	%A	%B
0,0	100	0
1,8	5	95
2,1	5	95
2,3	100	0
2,4	100	0

30 Tiempo procesamiento: 2,4 minutos

Caudal: 1 μ l/min

45 Vol. inyección: 3 μ l

Temperatura columna: ambiente (20°C)

50 Columna: 50 x 2,0 mm Hypersil C18 BDS; 5 μ m

Detector ELS: Temperatura Nebulizado 80°C.

Temperatura evaporación 90°C

55 Flujo Gas 1,5 l/h

Detector EM: m/z 150-800 a 0,5 s/exploración,

60 retardo entre exploraciones 0,1 segundo

Voltaje de cono 25 V, Temp. Fuente 140°C

Gas Secante 350 l/h

65 Los tiempos de retención en ELSD (t.r. HPLC) se dan en minutos.

Las masas se dan como proporción m/z.

ES 2 333 437 T3

Procedimiento 2 (HPLC_2):

Instrumentación: sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y espectrómetro de masas de cuatro polos sencillos Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de ionización por electronebulización (IEN).

Condiciones cromatográficas: columna RP18 Waters X Terra (4,6 x 50 mm, 3,5 μm); la fase móvil A era tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95). Gradiente del 10 al 90% de B en 8 minutos, mantenido al 90% de B 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 ml/min. Volumen de inyección 10 μl . Exploración completa, intervalo de masas de 100 a 800 amu. El voltaje del capilar era 2,5 KV; la temp. De la fuente era 120°C; el cono era 10 V. Los tiempos de retención (t.r. HPLC) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como proporción m/z.

Quando ha sido necesario, los compuestos se han purificado por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μm) usando una HPLC 600 preparativa Waters equipada con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuatro polos sencillos Micromass mod. ZQ, equipado, ionización por electronebulización, modo positivo. La fase móvil A era TFA al 0,01% en agua, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente del 10 al 90% de B en 8 min., mantenido al 90% de B 2 min. Caudal 20 ml/min.

La espectrometría de RMN de ¹H se realizó en un instrumento de plataforma única Bruker AVANCE 400 MHz con gradientes. Está equipado con una sonda QNP (sonda de 4 núcleos intercambiable - ¹H, ¹³C, ¹⁹F y ³¹P) (procedimiento 1 de RMN) o en un Mercury VX 400 que funciona a 400,45 MHz equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [¹H (¹⁵N-³¹P) ID_PFG Varian] (procedimiento 2 de RMN).

Como se ha indicado anteriormente, se han sintetizado varios compuestos de fórmula (I) de la invención en paralelo, de acuerdo con técnicas de química combinatoria.

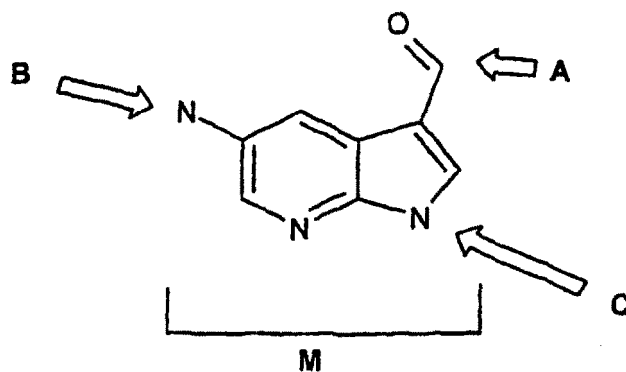
A este respecto, algunos compuestos preparados de este modo se han identificado de forma conveniente e inequívoca, según el sistema de codificación de las tablas IV a IX, junto con el tiempo de retención de HPLC (procedimientos 1 y 2) y la masa. Cada código, que identifica un compuesto específico único de fórmula (I), consta de cuatro unidades A-M-B-C.

A representa cualquier sustituyente R₁ - [véase la fórmula (I)] y está unido al resto del resto azaindol a través del átomo de carbono del grupo carbonilo para obtener derivados azaindol que están sustituidos en la posición 3; cada radical (sustituyente) A está representado en la siguiente tabla I.

B representa cualquier sustituyente R - [véase la fórmula (I)] y está unido al resto del resto azaindol a través del átomo de nitrógeno del grupo NH para obtener derivados azaindol que están sustituidos en la posición 5; cada radical (sustituyente) B está representado en la siguiente tabla II.

C representa cualquier sustituyente R₂ - [véase la fórmula (I)] y está unido al resto del resto azaindol a través del átomo de nitrógeno indólico para obtener derivados azaindol que están sustituidos en la posición 1; cada radical (sustituyente) C está representado en la siguiente tabla III.

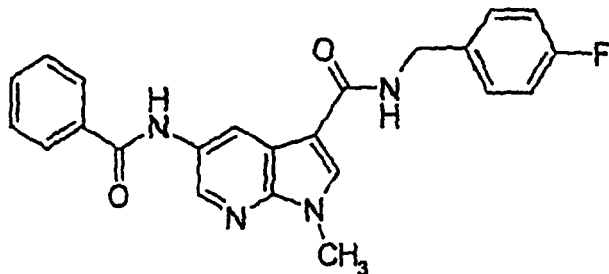
M se refiere al núcleo central del resto azaindol trivalente que está sustituido en la posición 1 por grupos C, en la posición 3 (a través del grupo carbonilo) por grupos A, y en la posición 5 (a través del grupo NH) por grupos B, sustancialmente del siguiente modo:



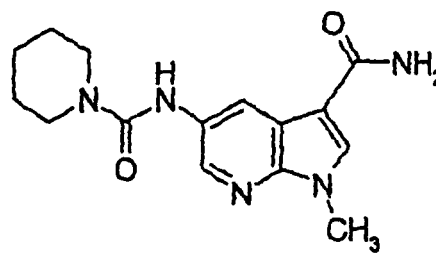
Para facilitar la referencia, cada grupo A, B o C de las tablas I, II y III se ha identificado con la fórmula química apropiada que también indica el punto de unión con el resto de la molécula M.

ES 2 333 437 T3

Sólo como ejemplo, el compuesto A3-M-B5=C2 de la tabla IV (entrada 1) representa un azaindol M que está sustituido en la posición 5 por el grupo B5 (a través del grupo NH), en la posición 3 por el grupo A3 (a través del grupo CO) y en la posición 1 por el grupo C2; asimismo, el compuesto A9-M-B9-C2 de la tabla IX (entrada 40) representa un azaindol M que está sustituido en la posición 5 por el grupo 89 (a través del grupo NH), en la posición 3 por el grupo A9 (a través del grupo CO) y en la posición 1 por el grupo C2, del siguiente modo:



A3-M-B5-C2



A9-M-B9-C2

TABLA I

Grupos A

Fragmento	Código
	A1
	A2
	A3
	A4
	A5
	A6
	A7
	A8
	A9

ES 2 333 437 T3

TABLA II

Grupos B

5

10

15

20

25

30

35

40


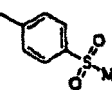


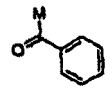

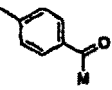

45

50

55

60

65

Fragmento	Código
	B1
	B2
	B3
	B4
	B5
	B6
	B7
	B8

ES 2 333 437 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

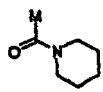
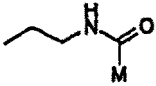
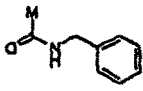
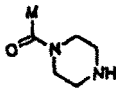
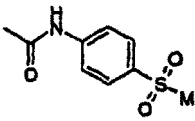
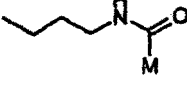




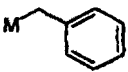
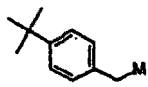

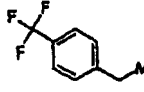

	B9
	B10
	B11
	B12
H	B13
	B14
	B15

TABLA III
Grupos C

Fragmento	Código
	C1
	C2
	C3
	C4
	C5
	C6

ES 2 333 437 T3

	C7
	C8
	C9

Ejemplo 1

20 *Preparación de 1-terc-butil-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo*

25 A una solución de 5,85 g (35,8 mmol) de 5-amino-1-terc-butil-1H-pirrol-3-carbonitrilo, preparada como se describe en Org. Proc. Res. Dev., 7(2), 209-213, 2003, en 120 ml de n-propanol, se añadió nitromalonaldehído sódico (6,02 g, 43,0 mmol) por partes en agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató gota a gota con ácido clorhídrico al 37% (4,6 ml, 55,2 mmol) y se calentó a 100°C durante 2 horas. La masa de reacción se concentró al vacío hasta 1/3 del volumen inicial y se mantuvo a 4°C durante 18 horas. El precipitado se retiró por filtración, se lavó minuciosamente con etanol acuoso al 15% (35 ml), agua (5 ml) y finalmente se secó produciendo 7,14 g del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro.

30 p.f. = 216-218°C

Rendimiento = 81,5%

35 RMN de ¹H (DMSO): 1,77 (s, 9H), 8,81 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,63 Hz), 9,26 (d, 1H, J = 2,63 Hz).

Ejemplo 2

40 *Preparación de éster propílico del ácido 1-terc-butil-5-nitro-1H-pirrol[2,3,b]piridina-3-carboxílico*

45 A una suspensión de 5,0 g (20,47 mmol) de 1-terc-butil-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en 125 ml de n-propanol, se añadieron 7,78 g de ácido p-toluenosulfónico en agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 70 ml de terc-butil metil éter. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado transparente se concentró al vacío hasta un pequeño volumen (aproximadamente 40-50 ml). La suspensión se enfrió hasta -5/0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con 20 ml de una mezcla 1:1 de n-propanol y terc-butil metil éter y se secó produciendo 5,50 g del compuesto del título en forma de un sólido de color crema.

50 p.f. 116-120°C

Rendimiento = 88%

55 RMN de ¹H (DMSO): 1,00 (t, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,80 (s, 9H), 4,27 (t, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,01 (d, 1H, J = 2,63 Hz), 9,22 (d, 1H, J = 2,63 Hz).

Ejemplo 3

60 *Preparación de ácido 1-terc-butil-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico*

65 A una suspensión de 5,00 g (16,38 mmol) de éster propílico del ácido 1-terc-butil-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico en 50 ml de etanol de 95°, se añadió NaOH 2 M (50 ml; 100 mmol) en agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora obteniendo el consumo completo del sustrato. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta una suspensión que se diluyó con 250 ml de agua y se lavó con 100 ml de una mezcla 1:1 de éter dietílico y acetato de etilo. La fase acuosa se trató con HCl 5 M (37 ml; 185 mmol) en agitación eficaz a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó dos veces con 10 ml de agua y se secó produciendo 3,84 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

ES 2 333 437 T3

p.f. = 278-281°C dec.

Rendimiento = 89%

5 RMN de ¹H (DMSO): 1,79 (s, 9H), 8,36 (s, 1H), 9,03 (d, 1H, J = 2,63 Hz), 9,20 (d, 1H, J = 2,63 Hz), 12,77 (s a, 1H).

Ejemplo 4

10

Preparación de 5-nitro-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo

15 A una solución enfriada en hielo de 187,7 g (0,616 mol) de nitrato de tetrabutilamonio en 2,07 l de diclorometano, se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (85,7 ml, 0,616 mol) durante un periodo de 25 minutos, en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se transfirió lentamente, mediante una cánula, a una solución preformada de 150,0 g (0,474 mol) de éster metílico del ácido 1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico en 2,7 l de diclorometano a +4°C. La mezcla de reacción se agitó a +4°C durante 4 horas y después se mantuvo a esta temperatura durante 23 horas adicionales. La masa de reacción fría se vertió en 2,3 l de agua y se agitó durante 1 hora. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con 1 l de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío hasta una suspensión amarilla espesa, que se trató con 1,05 l de metanol. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 hora adicional antes de filtrarla, se lavó con metanol y se secó produciendo 128 g de compuesto del título puro en forma de un sólido amarillo lanoso (Rendimiento = 74,7%). p.f. = 195-196°C RMN de ¹H (DMSO): 3,91 (s, 3H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 2,58 Hz), 9,27 (d, 1H, J = 2,58 Hz).

25

Ejemplo 5

Preparación de 5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxilato disódico

30 A una suspensión de 95,7 g (0,265 mol) del compuesto del ejemplo 4 en 1,34 l de 2,2,2-trifluoroetanol, se añadieron 0,545 l de NaOH al 17% durante un periodo de 40 minutos en agitación vigorosa. La mezcla amarilla-naranja se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 2 horas adicionales. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetona y se secó produciendo 79,8 g del compuesto del título en forma de un sólido cristalino naranja (Rendimiento = 93,1% en forma de tetrahidrato). p.f. >230°C

35

RMN de ¹H (DMSO): 7,83 (s a, 1H), 8,89 (d, 1H, J = 2,80 Hz), 9,07 (s a, 1H).

Ejemplo 6

40

Preparación de ácido 5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico

45 A una solución transparente del compuesto del ejemplo 5 (88,10 g, 0,35 mol) en 2,65 l de agua, se añadió gota a gota HCl concentrado (52,6 ml, 0,526 mol) diluido con 105 ml de agua durante un periodo de 50 minutos en agitación eficaz a temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfrió a +4°C y se agitó durante 1 hora adicional. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y finalmente se secó dando 55,6 g del compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (Rendimiento = 98,5% (título 95%)).

p.f. = 282-285°C dec.

50

RMN de ¹H (DMSO): 8,41 (d, 1H, J = 2,83 Hz), 9,00 (d, 1H, J = 2,59 Hz), 9,16 (d, 1H, J = 2,59 Hz), 12,5-13,0 (s a, 1H), 13,14 (s, 1H).

Ejemplo 7

Procedimiento general: carga de 4-fluorobencilamina (correspondiente al fragmento A3 de la Tabla I) sobre resina poliesterénica de Metoxi Benzaldehído Sensible a Ácido (resina AMEBA II)

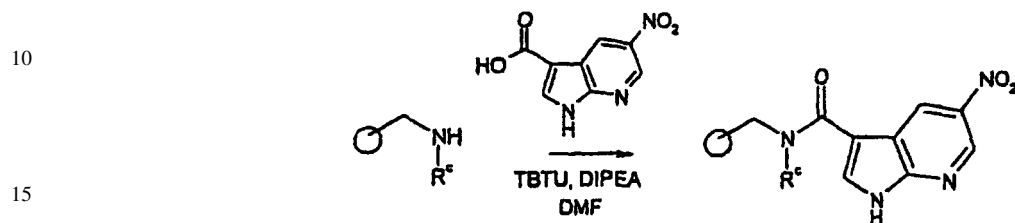
60 Se hinchó una resina de 4-(4-formil-3-metoxifenoxi)butiril AM [copoli(estireno-dvb al 1%) malla 100-200] (1,5 g, 1 equiv., carga 0,94 mmol/g) en DCM y después se filtró. Se añadió una mezcla de THF/DCM (4:1, 15 ml), 4-fluorobencilamina (6 equiv.) y AcOH (6 equiv.). Después de 15 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, la resina se lavó con metanol (x 3), DMF/DCM (1:1) (x 3) y DCM (x 5).

65

Ejemplo 8

Etapa 8.1

5 Carga de la estructura azaindol sobre la resina del ejemplo 7



A la resina (1,5 g, 0,77 mmol/g, 1,16 mmol) del ejemplo 7 en DMF anhidra (15 ml), se añadió ácido 5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (0,359 g, 1,73 mmol), TBTU (0,556 g, 1,73 mmol) y DIPEA (0,44 g, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (25 ml), DCM (25 ml), DMF (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), TBME (25 ml x 2) y se secó al vacío dando 7-azaindol unido a la resina (1,70 g).

Comprobación de la carga de resina

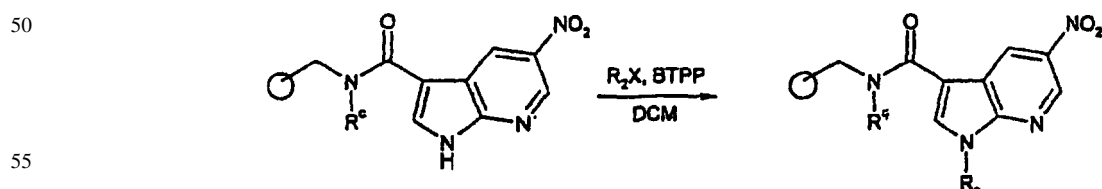
30 La comprobación de la carga de resina se realizó para demostrar la carga completa del componente básico sobre la resina y que no había sucedido oligomerización durante el acoplamiento con TBTU. Se usó cloruro de benzoílo para recubrir la amina cargada en la resina sin reaccionar (es decir 4-fluorobencilamina, por ejemplo 8) y para acilar el 1-NH azaindol. La ausencia de benzamida (es decir N-(4-fluorobencil)benzamida, por ejemplo 8) en la mezcla escindida demuestra la carga cuantitativa de la estructura sobre la resina. La presencia de 1-N-benzoilazaindol o de 1-NH-azaindol, demuestra que no ha habido homoacoplamiento del 3-carboxi-5-nitro-7-azaindol durante la etapa de carga de la resina. A la resina obtenida siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.1) (0,035 g, 0,027 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (0,035 g, 0,265 mmol) y cloruro de benzoílo (0,038 g, 0,265 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se aisló la resina por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina (1 ml de TFA al 60%/DCM durante 20 minutos) dando un sólido blanquecino (0,007 g, 64%). EMCL (HPLC_1) (indol N-benzoilado): m/z 419 $[M+H]^+$ a t.r. 1,56 min (97% por detección ELS).

35

40

Etapa 8.2

45 N-alkilación de 7-azaindol unido a la resina



60 A la resina (0,85 g, correspondiente a 0,58 mmol) de la etapa (8.1) en DCM anhidro (20 ml) se añadió BTTP (0,540 g, 1,74 mmol) y yodometano (R_2 correspondiente al fragmento C2 de la tabla III, 0,821 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (25 ml), DCM (25 ml), DMF (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), TBME (25 ml x 2) y se secó al vacío dando 7-azaindol N-metilado unido a la resina (0,85 g). Se escindió 0,01 g de la resina (1 ml de TFA al 60%/DCM durante 20 minutos) dando un sólido blanquecino (0,0015 g, 60%). EMCL: m/z 329 $[M+H]^+$ a t.r. 1,72 min (94% a 215 nm).

65

ES 2 333 437 T3

Etapa 8.3

Reducción del grupo nitro

5 A la resina de la etapa (8,2) (0,85 g) en NMP (10 ml), se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (1,3 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (10 ml), DCM (10 ml), DMF (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), agua (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), TBME (10 ml x 2) y se secó al vacío dando el correspondiente 5-amino-7-azaindol N-metilado unido a la resina (0,825 g). Se escindió 0,01
10 g de la resina (1 ml de TFA al 60%/DCM durante 20 minutos) dando un sólido blanquecino (0,0015 g, 65%). EMCL (HPLC_1): m/z 299 $[M+H]^+$ a t.r. 0,97 min (100% por detección ELS).

El azaindol unido a la resina anterior se hizo reaccionar adicionalmente de acuerdo con las siguientes etapas alternativas obteniendo derivados carboxamido, sulfonamido y ureido.

15

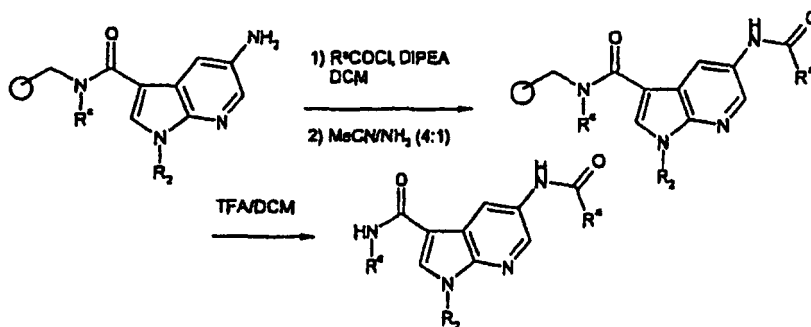
Preparación de A3-M-B5-C2

Etapa 8.4

20

Recubrimiento con derivados de cloruro de acilo

25



40 A la resina de la etapa (8.3) (0,11 g, correspondiente a 0,077 mmol) en DCM (1 ml) se añadió base de Hunig (0,050 g, 0,385 mmol) seguido de cloruro de benzoílo (grupo -COR^a correspondiente al fragmento B5 de la tabla II, 0,054 g, 0,385 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. La resina se agitó en solución de acetonitrilo/amoniaco (1 ml, 4:1) durante 4 horas y después se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina [TFA al 60%/DCM, 3 x (3 x 0,5 ml)] dando un sólido blanquecino (0,026 g, 84%) correspondiente al compuesto A3-M-B5-C2 (véase la entrada 1 de la siguiente tabla IV).
50 EMCL (HPLC_1): m/z 403 $[M+H]^+$ a t.r. 1,29 min (100% por detección ELS).

50

55 Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 8 y usando cualquier reactivo apropiado según el procedimiento de la invención es decir, sosteniendo cualquier amina adecuada en la resina, funcionalizando la posición 1 del resto azaindol con cualquier reactivo adecuado, acilando la función amino en la posición 5 del resto azaindol con cualquier derivado de cloruro de acilo adecuado y finalmente realizando la escisión de la resina, también se prepararon los siguientes compuestos de la tabla IV.

60

65

ES 2 333 437 T3

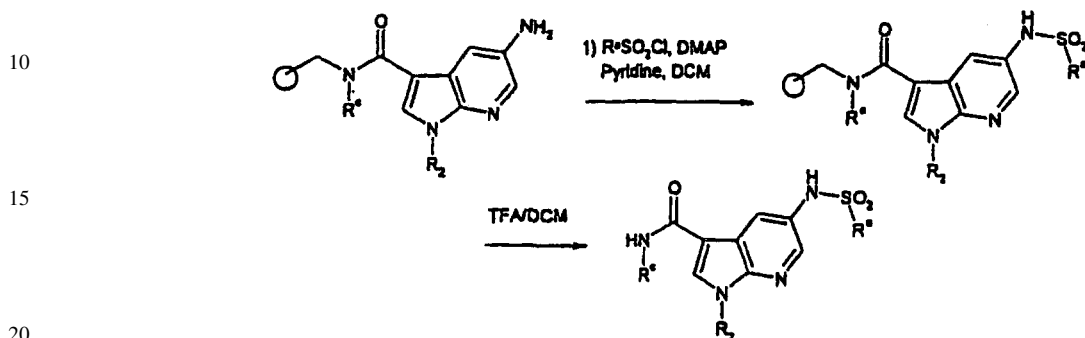
TABLA IV

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
1	A3-M-B5-C2	HPLC 1	1,29	403
2	A3-M-B6-C2	HPLC 1	1,04	341
3	A4-M-B5-C2	HPLC 1	1,1	337
4	A4-M-B6-C2	HPLC 1	0,85	275
5	A7-M-B5-C2	HPLC 1	1,26	415
6	A7-M-B6-C2	HPLC 1	1,02	353
7	A6-M-B5-C2	HPLC 1	1,11	337
8	A6-M-B6-C2	HPLC 1	0,85	275
9	A1-M-B5-C2	HPLC 1	1,26	385
10	A1-M-B6-C2	HPLC 1	1,01	323
11	A5-M-B5-C2	HPLC 1	1,32	399
12	A5-M-B6-C2	HPLC 1	1,1	337
13	A8-M-B5-C2	HPLC 1	1,07	367
14	A8-M-B6-C2	HPLC 1	0,83	305
15	A2-M-B5-C2	HPLC 1	1,09	335
16	A2-M-B6-C2	HPLC 1	0,82	273
17	A3-M-B5-C5	HPLC 1	1,5	479
18	A3-M-B6-C5	HPLC 1	1,3	417
19	A4-M-B5-C5	HPLC 1	1,38	413
20	A4-M-B6-C5	HPLC 1	1,15	351
21	A7-M-B5-C5	HPLC 1	1,48	491
22	A7-M-B6-C5	HPLC 1	1,28	429
23	A6-M-B5-C5	HPLC 1	1,38	413
24	A6-M-B6-C5	HPLC 1	1,15	351
25	A1-M-B5-C5	HPLC 1	1,49	461
26	A1-M-B6-C5	HPLC 1	1,28	399
27	A5-M-B5-C5	HPLC 1	1,54	475
28	A5-M-B6-C5	HPLC 1	1,34	413
29	A8-M-B5-C5	HPLC 1	1,34	443
30	A8-M-B6-C5	HPLC 1	1,11	381
31	A2-M-B5-C5	HPLC 1	1,36	411
32	A2-M-B6-C5	HPLC 1	1,13	349

Preparación de A3-M-B1-C2

Etapa 8.5

5 Recubrimiento con derivados de cloruro de sulfonilo



25 A la resina de la etapa (8.3) (0,11 g, correspondiente a 0,077 mmol) en DCM (1 ml) se añadió piridina (0,030 g, 0,385 mmol), DMAP (0,001 g, 0,0077 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (grupo $-SO_2R^a$ correspondiente al fragmento B1 de la tabla II, 0,044 g, 0,385 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml) x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina [TFA al 60%/DCM, 3 x (3 x 0,5 ml)] dando un sólido blanquecino (0,024 g, 83%) correspondiente al compuesto A3-M-B1-C2 (véase la entrada 33 de la siguiente tabla V). EMCL (HPLC_1): m/z 377 $[M+H]^+$ a t.r. 1,12 min (97,5% por detección ELS).

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8 y usando cualquier reactivo apropiado según el procedimiento de la invención es decir, sosteniendo cualquier amina adecuada en la resina, funcionalizando la posición 1 del resto azaindol con cualquier reactivo adecuado, sulfonilando la función amino en la posición 5 del resto azaindol con cualquier derivado de cloruro de sulfonilo adecuado y finalmente realizando la escisión de la resina, también se prepararon los siguientes compuestos de la tabla V.

40

(tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 333 437 T3

TABLA V

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
33	A3-M-B1-C2	HPLC 1	1,12	377
34	A3-M-B4-C2	HPLC 1	1,3	439
35	A4-M-B1-C2	HPLC 1	0,9	311
36	A4-M-B4-C2	HPLC 1	1,14	373
37	A7-M-B1-C2	HPLC 1	1,09	389
38	A7-M-B4-C2	HPLC 1	1,28	451
39	A6-M-B1-C2	HPLC 1	0,91	311
40	A6-M-B4-C2	HPLC 1	1,14	373
41	A1-M-B1-C2	HPLC 1	1,08	359
42	A1-M-B4-C2	HPLC 1	1,28	421
43	A5-M-B1-C2	HPLC 1	1,17	373
44	A5-M-B4-C2	HPLC 1	1,34	435
45	A8-M-B1-C2	HPLC 1	0,89	341
46	A8-M-B4-C2	HPLC 1	1,1	403
47	A2-M-B1-C2	HPLC 1	0,89	309
48	A3-M-B1-C5	HPLC 1	1,37	453
49	A3-M-B4-C5	HPLC 1	1,51	515
50	A4-M-B1-C5	HPLC 1	1,24	387
51	A4-M-B4-C5	HPLC 1	1,41	449
52	A7-M-B1-C5	HPLC 1	1,35	465
53	A7-M-B4-C5	HPLC 1	1,49	527
54	A6-M-B1-C5	HPLC 1	1,23	387
55	A6-M-B4-C5	HPLC 1	1,4	449
56	A1-M-B1-C5	HPLC 1	1,35	435
57	A1-M-B4-C5	HPLC 1	1,49	497
58	A5-M-B1-C5	HPLC 1	1,41	449
59	A5-M-B4-C5	HPLC 1	1,54	511
60	A8-M-B1-C5	HPLC 1	1,19	417
61	A8-M-B4-C5	HPLC 1	1,37	479
62	A2-M-B1-C5	HPLC 1	1,21	385
63	A2-M-B4-C5	HPLC 1	1,38	447

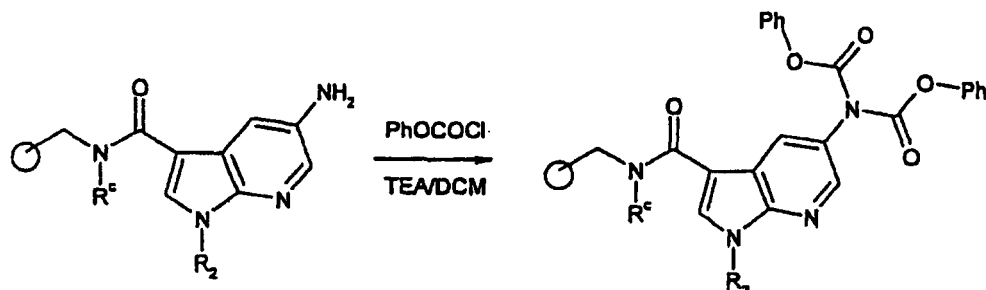
Etapa 8.6

Formación de fenilcarbamato (y bis-fenilcarbamato)

5

10

15



20 A la resina de la etapa (8.3) (0,25 g, correspondiente a 0,19 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,39 g, 3,85 mmol) y cloroformiato de fenilo (0,603 g, 3,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (10 ml), DCM (10 ml), DMF (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), TBME (10 ml x 2) y se secó al vacío dando el correspondiente azaindol unido a la resina (0,275 g) que se hizo
25 reaccionar adicionalmente de acuerdo con la siguiente etapa.

Preparación de A3-M-B9-C2

30

Etapa 8.7

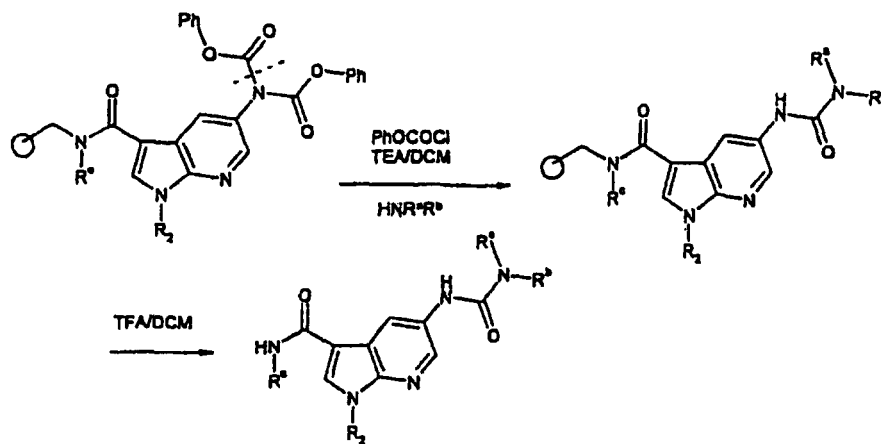
Formación de derivados ureido

35

40

45

50



55

60

A la resina de la etapa (8.6) (0,11 g, correspondiente a 0,077 mmol) en DCM (1 ml) se añadió piperidina (grupo -CONR^aR^b correspondiente al fragmento B9 de la tabla II, 0,131 g, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina (TFA al 60%/DCM, 3 x (3 x 0,5 ml)) dando un sólido blanquecino (0,027 g, 87%) correspondiente al compuesto A3-M-B9-C2 (véase la entrada 64 de la siguiente tabla VI). EMCL (HPLC_1): *m/z* 410 [M+H]⁺ a t.r. 1,21 min (86% por detección ELS).

65

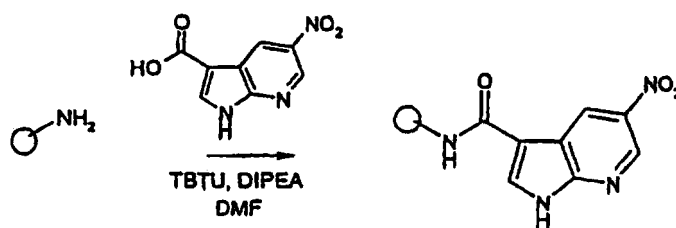
Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8 y usando cualquier reactivo apropiado según el procedimiento de la invención, es decir sosteniendo cualquier amina adecuada en la resina, funcionalizando la posición 1 del resto azaindol con cualquier reactivo adecuado, preparando el derivado carbamato en la posición 5 del resto azaindol, convirtiéndolo en el derivado ureido correspondiente a través de reacción con cualquier amina adecuada y finalmente realizando la escisión de la resina, también se prepararon los siguientes compuestos de la tabla VI.

TABLA VI

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
64	A3-M-B9-C2	HPLC_1	1,21	410
65	A3-M-B10-C2	HPLC 1	1,15	384
66	A4-M-B10-C2	HPLC 1	0,95	318
67	A1-M-B10-C2	HPLC 1	1,12	366
68	A5-M-B10-C2	HPLC 1	1,19	380
69	A3-M-B9-C5	HPLC 1	1,44	486
70	A7-M-B9-C5	HPLC 1	1,42	498
71	A1-M-B9-C5	HPLC 1	1,42	468
72	A1-M-B10-C5	HPLC 1	1,36	442

Ejemplo 9

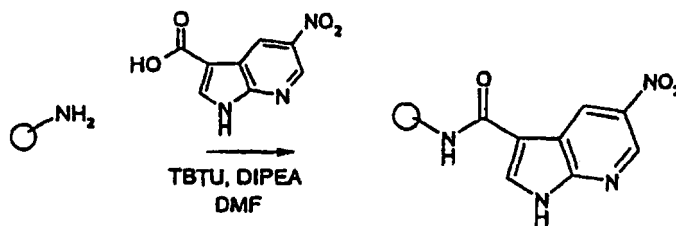
Etapa 9.1

Carga de la estructura azaindol en resina de Rink

A la resina de Rink (correspondiente al fragmento A9 de la tabla I, 11 g, 0,85 mmol/g, 9,35 mmol) en DMF anhidra (15 ml), se añadieron ácido 5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (2,9 g, 14,03 mmol), TBTU (4,5 g, 14,03 mmol) y DIPEA (3,62 g, 28,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (25 ml), DCM (25 ml), DMF (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), DCM (25 ml), MeOH (25 ml), TBME (25 ml x 2) y se secó al vacío dando el 7-azaindol unido a la resina (12,5 g). Se escindió 0,01 g de la resina (1 ml de TFA al 40%/DCM) dando un sólido blanquecino (0,0014 mg, 82%).

EMCL (HPLC_1): m/z 207 [M+H]⁺ a t.r. 0,79 min (89% por detección ELS).

Etapa 9.2

N-alkilación del 7-azaindol unido a la resina

A la resina de la etapa (9.1) (1,6 g, correspondiente a 1,36 mmol) en DCM anhidro (20 ml), se añadieron BTTP (1,278 g, 4,08 mmol) y yodometano (grupo R₂ correspondiente al fragmento C2 de la tabla III, 1,938 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La

ES 2 333 437 T3

resina se lavó secuencialmente con DMF (20 ml), DCM (20 ml), DMF (20 ml), DCM (20 ml), MeOH (20 ml), DCM (20 ml), MeOH (20 ml), DCM (20 ml), MeOH (20 ml), TBME (20 ml x 2) y se secó al vacío dando el 7-azaindol N-alkilado unido a la resina (1,8 g). Se escindió 0,01 g de la resina (1 ml de TFA al 40%/DCM) dando un sólido blanquecino (0,0015 g, 83%).

EMCL: m/z 221 $[M+H]^+$ y 262 $[M+MeCN+H]^+$ a t.r. 1,35 min (65% a 215 nm).

Etapa 9.3

Reducción del grupo nitro

A la resina de la etapa (9.2) (1,6 g) en NMP (20 ml) se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (3,1 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (20 ml), DCM (20 ml), DMF (20 ml), DCM (20 ml), MeOH (20 ml), agua (20 ml), MeOH (20 ml), DCM (20 ml), MeOH (20 ml), DCM (20 ml), MeOH (20 ml), TBME (20 ml x 2) y se secó al vacío dando el 5-amino-7-azaindol unido a la resina (0,825 g). Se escindió 0,01 g de la resina (1 ml de TFA al 40%/DCM) dando un sólido blanquecino (0,0012 g, 75%).

EMCL (HPLC_1): m/z 191 $[M+H]^+$ a t.r. 0,59 min (100% por detección ELS).

El azaindol unido a la resina anterior se hizo reaccionar adicionalmente de acuerdo con las siguientes etapas alternativas obteniendo derivados carboxamido, sulfonamido y ureido.

Preparación de A9-M-B5-C2

Etapa 9.4

Recubrimiento con derivados de cloruro de acilo

A la resina de la etapa (9.3) (0,11 g, correspondiente a 0,085 mmol) en DCM (1 ml) se añadió base de Hunig (0,055 g, 0,425 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (grupo -COR^a correspondiente al fragmento B5 de la tabla II, 0,060 g, 0,425 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. La resina se agitó en solución de acetonitrilo/amoniaco (1 ml, 4:1) durante 4 horas y después se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina (TFA al 40%/DCM, 3 x 0,5 ml) dando un sólido blanquecino (0,017 g, 68%) correspondiente al compuesto A9-M-B5-C2 (véase la entrada 3 de la siguiente tabla VII).

EMCL (HPLC_1): m/z 295 $[M+H]^+$ a t.r. 0,92 min (88% por detección ELS).

Trabajando de un modo análogo y usando cualquier material de partida y reactivo adecuados del procedimiento, también se prepararon los siguientes compuestos de la tabla VII.

TABLA VII

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	$[M+H]^+$
1	A9-M-85-C1	HPLC 1	1,09	335
2	A9-M-B7-C1	HPLC 1	1,17	349
3	A9-M-B5-C2	HPLC 1	0,92	295
4	A9-M-B7-C2	HPLC 1	1,02	309
5	A9-M-B5-C3	HPLC 1	0,99	309
6	A9-M-B7-C3	HPLC 1	1,07	323
7	A9-M-B8-C3	HPLC 1	0,84	273
8	A9-M-B5-C4	HPLC 1	1,03	321

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
9	A9-M-B5-C5	HPLC 1	1,2	371
10	A9-M-B5-C6	HPLC 1	1,45	427
11	A9-M-B7-C6	HPLC 1	1,51	441
12	A9-M-B8-C6	HPLC 1	1,35	391
13	A9-M-85-C7	HPLC 1	1,27	385
14	A9-M-B6-C7	HPLC 1	1,05	323
15	A9-M-B8-C7	HPLC 1	1,15	349
16	A9-M-B5-C8	HPLC 1	1,34	439
17	A9-M-B7-C8	HPLC 1	1,41	453
18	A9-M-B8-C8	HPLC 1	1,24	403
19	A9-M-B13-C2	HPLC 1	0,21	191
20	A9-M-B13-C5	HPLC 1	0,86	267
21	A9-M-B13-C6	HPLC 1	1,14	323
22	A9-M-B13-C8	HPLC 1	1,04	335

Preparación de A9-M-B4-C2

Etapa 9.5

Recubrimiento con derivados de cloruro de sulfonilo

A la resina de la etapa (9.3) (0,11 g, correspondiente a 0,085 mmol) en DCM (1 ml), se añadieron piridina (0,034 g, 0,425 mmol), DMAP (0,001 g, 0,0085 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (grupo -SO₂R^a correspondiente al fragmento B4 de la tabla III, 0,075 g, 0,385 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina (TFA al 40%/DCM, 3 x 0,5 ml) dando un sólido blanquecino (0,022 g, 80%) correspondiente al compuesto A9-M-B4-C2 (véase la entrada 24 de la siguiente tabla VIII).

EMCL (HPLC_1): *m/z* 331 [M+H]⁺ a t.r. 0,96 min (81% por detección ELS).

Trabajando de un modo análogo y usando cualquier material de partida y reactivo adecuados del procedimiento, también se prepararon los siguientes compuestos de la tabla VIII.

ES 2 333 437 T3

TABLA VIII

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
23	A9-M-B1-C1	HPLC 1	0,92	309
24	A9-M-B4-C2	HPLC 1	0,96	331
25	A9-M-B3-C3	HPLC 1	0,83	297
26	A9-M-B1-C4	HPLC 1	0,85	295
27	A9-M-B3-C4	HPLC 1	0,89	309
28	A9-M-B1-C5	HPLC 1	1,04	345
29	A9-M-B3-C5	HPLC 1	1,08	359
30	A9-M-B4-C5	HPLC 1	1,23	407
31	A9-M-B2-C6	HPLC 1	1,52	477
32	A9-M-B3-C6	HPLC 1	1,36	415
33	A9-M-B4-C6	HPLC 1	1,47	463
34	A9-M-B3-C7	HPLC 1	1,16	373
35	A9-M-B1-C8	HPLC 1	1,21	413
36	A9-M-B2-C8	HPLC 1	1,41	489
37	A9-M-B3-C8	HPLC 1	1,24	427
38	A9-M-B4-C8	HPLC 1	1,36	475

Etapa 9.6

Formación de fenilcarbamato (y bis-fenilcarbamato)

A la resina de la etapa (9.3) (0,60 g, correspondiente a 0,51 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron trietilamina (1,03 g, 10,2 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,597 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (10 ml), DCM (10 ml), DMF (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml), MeOH (10 ml), TBME (10 ml x 2) y se secó al vacío dando el 7-azaindol unido a la resina (0,65 g). Se escindió 0,01 g de la resina (1 ml de TFA al 40%/DCM) dando un sólido blanquecino (0,001 g, 69%).

EMCL (HPLC_1) (mono y bis-fenilcarbamatos observados): m/z 311 [M+H]⁺ a t.r. 1,03 min (77% por detección ELS) y m/z 431 [M+H]⁺ a t.r. 1,31 min (12% por detección ELS).

Preparación de A9-M-B9-C2

Etapa 9.7

Formación de derivados ureido

A la resina de la etapa (9.6) (0,11 g, correspondiente a 0,085 mmol) en DCM (1 ml) se añadió piperidina (grupo -CONR^aR^b correspondiente al fragmento B9 de la tabla II, 0,143 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2) y después se secó al aire. El producto se escindió de la resina (TFA al 40%/DCM, 3 x 0,5 ml) dando un sólido blanquecino (0,020 g, 79%) correspondiente al compuesto A9-M-B9-C2 (véase la entrada 40 de la siguiente tabla IX).

EMCL (HPLC_1): m/z 302 [M+H]⁺ a t.r. 0,86 min (91% por detección ELS).

ES 2 333 437 T3

Trabajando de un modo análogo y usando cualquier material de partida y reactivo adecuados del procedimiento, también se prepararon los siguientes compuestos de la tabla IX.

TABLA IX

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
39	A9-M-B9-C1	HPLC 1	1,02	342
40	A9-M-B9-C2	HPLC 1	0,86	302
41	A9-M-B10-C2	HPLC 1	0,79	276
42	A9-M-B11-C2	HPLC 1	0,95	324
43	A9-M-B9-C3	HPLC 1	0,92	316
44	A9-M-B10-C3	HPLC 1	0,84	290
45	A9-M-B11-C3	HPLC 1	0,99	338
46	A9-M-B9-C4	HPLC 1	0,96	328
47	A9-M-B10-C4	HPLC 1	0,89	302
48	A9-M-B11-C4	HPLC 1	1,04	350
49	A9-M-B9-C5	HPLC 1	1,13	378
50	A9-M-B12-C5	HPLC 1	0,88	379
51	A9-M-B10-C5	HPLC 1	1,07	352
52	A9-M-B11-C5	HPLC 1	1,19	400
53	A9-M-B9-C6	HPLC 1	1,39	434
54	A9-M-B12-C6	HPLC 1	1,14	435
55	A9-M-B10-C6	HPLC 1	1,34	408
56	A9-M-B11-C6	HPLC 1	1,42	456
57	A9-M-B9-C7	HPLC 1	1,2	392
58	A9-M-B12-C7	HPLC 1	0,95	393
59	A9-M-B10-C7	HPLC 1	1,14	366
60	A9-M-B11-C7	HPLC 1	1,25	414
61	A9-M-B9-C8	HPLC 1	1,29	446
62	A9-M-B12-C8	HPLC 1	1,04	447
63	A9-M-B10-C8	HPLC 1	1,23	420
64	A9-M-B11-C8	HPLC 1	1,33	468

ES 2 333 437 T3

Ejemplo 10

Etapa 10.1

5 *Carga de la estructura azaindol en la resina*

A la resina AMEBA II (0,1 g, 1 mmol/g, 0,1 mmol) en DCM/DMF (1:1, 2 ml), se añadieron ácido 1-terc-butil-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (3 equiv.), DIC (1,5 equiv.) DMAP (0,5 equiv.) y DIPEA (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (2 ml), DCM (2 ml), DMF (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml) y se secó al vacío dando el 7-azaindol unido a la resina.

15 Etapa 10.2

Reducción del grupo nitro

A la resina de la etapa (10.1) (0,1 g, 1 mmol/g, 0,1 mmol) en NMP (2 ml), se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (5 ml), DCM (5 ml), DMF (5 ml), DCM (5 ml), MeOH (5 ml), agua (5 ml), MeOH (5 ml), DCM (5 ml), MeOH (5 ml), DCM (5 ml), MeOH (5 ml), DCM (5 ml) y se secó al vacío dando el 5-amino-7-azaindol unido a la resina. Se escindió 0,01 g de la resina (1 ml de TFA al 20%/DCM durante 20 minutos) dando la amina correspondiente.

25 EMCL (HPLC_2): m/z 323 [M+H]⁺, t.r. 5,2 min.

Preparación de A1-M-B6-C9

30 Etapa 10.3

Recubrimiento con derivados de cloruro de acilo

35 A la resina de la etapa (10.2) (0,1 g, correspondiente a 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió base de Hunig (5 equiv.) seguido de cloruro de acetilo (grupo -COR^a correspondiente al fragmento B6 de la tabla II, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (2 ml), DCM (2 ml), DMF (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), agua (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (1 ml x 2) y después se secó. La resina se agitó en solución de acetonitrilo/amoniaco (1 ml, 4:1) durante 4 horas y después se aisló por filtración. El compuesto 5-(acetilamino)-N-bencil-1-terc-butil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxamida, que tiene el código A1-M-B6-C9, se escindió de la resina [TFA al 20%/DCM, 3 x (3 x 0,5 ml)].

45 EMCL (HPLC_2): m/z 365 [M+H]⁺, t.r. 5,4 min.

Preparación de A1-M-B14-C9

50 Etapa 10.4

Recubrimiento con derivados de cloruro de sulfonilo

55 A la resina de la etapa (10.2) (0,1 g, correspondiente a 0,1 mmol) en DCM (1 ml), DIPEA (5 equiv.), se añadieron DMAP (0,1 equiv.) y cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonilo (grupo -SO₂R^a correspondiente al fragmento B14 de la tabla II, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (2 ml), DCM (2 ml), DMF (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), agua (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (1 ml x 2) y después se secó al vacío. El compuesto 5-({4-(acetilamino)fenil}sulfonil}amino)-N-bencil-1-terc-butil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxamida, que tiene el código A1-M-B14-C9, se escindió de la resina (TFA al 20%/DCM, 3 x (3 x 0,5 ml)).

60 EMCL (HPLC_2): m/z 520 [M+H]⁺, t.r. 6,0 min.

65

ES 2 333 437 T3

Preparación de A1-M-B15-C9

Etapa 10.5

5 *Recubrimiento con derivados isocianato*

10 A la resina de la etapa (10.3) (0,1 g, correspondiente a 0,1 mmol) en DCM (1 ml), se añadió butilisocianato (grupo -CONR^aR^b correspondiente al fragmento B15 de la tabla II, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después la resina se aisló por filtración. La resina se lavó secuencialmente con DMF (2 ml), DCM (2 ml), DMF (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), agua (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (2 ml), MeOH (2 ml), DCM (1 ml x 2) y después se secó al vacío. El compuesto N-bencil-1-terc-butil-5-[[[(butilamino)carbonil]amino]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carboxamida, que tiene el código A1-M-B15-C9, se escindió de la resina (TFA al 20%/DCM, 3 x (3 x 0,5 ml)).

15 EMCL (HPLC_2): *m/z* 422 [M+H]⁺, t.r. 6,5 min.

20

25

30

35

40

45

50

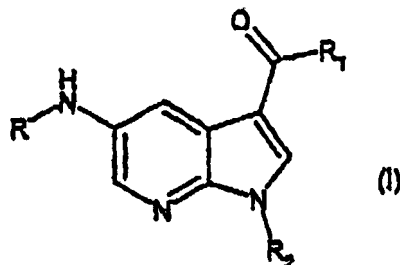
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R se selecciona entre el grupo constituido por $-R^a$, $-COR^a$, $-CONR^aR^b$, $-SO_2R^a$ o $-COOR^a$;

R_1 es un grupo $-NR^cR^d$ o $-OR^a$;

en la que R^a , R^b , R^c , y R^d , iguales o diferentes, cada uno de ellos es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil-alquilo C_1-C_6 , arilo o aril-alquilo C_1-C_6 , o heterociclo o heterociclo-alquilo C_1-C_6 o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, cualquiera de entre R^a y R^b así como R^c y R^d pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

R_2 es un grupo, opcionalmente sustituido adicionalmente, seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquil-alquilo C_1-C_6 , arilo o aril-alquilo C_1-C_6 , o heterociclo o heterociclo-alquilo C_1-C_6 ;

o enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es un grupo $-NR^cR^d$ y R^c y R^d son ambos átomos de hidrógeno o uno de ellos es un átomo de hidrógeno y el otro de R^c o R^d es un grupo alquilo o alquenilo o es un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un átomo de hidrógeno o un grupo $-SO_2R^a$, en el que R^a es un grupo alquilo lineal o ramificado o un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es $-COR^a$, en el que R^a es un grupo alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo o arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es $-CONR^aR^b$, en el que uno de R^a y R^b es un átomo de hidrógeno y el otro de R^a y R^b es un grupo alquilo lineal o ramificado, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es $-CONR^aR^b$, en el que R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_2 es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo o un grupo arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en el que R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan, cada uno independientemente entre, A1-A9; B1-B15 o C1-C9.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cualquiera de R^a , R^b , R^c , R^d y R_2 está opcionalmente sustituido con grupos seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, grupos oxo ($=O$), carboxi, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclico, grupos amino y derivados de los mismos tales como alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido,

alquileido o arileido; grupos carbonilamino y derivados de los mismos tales como formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcocarbonilamino; grupos hidroxilo y derivados de los mismos tales como alcoxi, ariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquilidenoaminoxi; grupos carbonilo y derivados de los mismos tales como alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados tales como alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

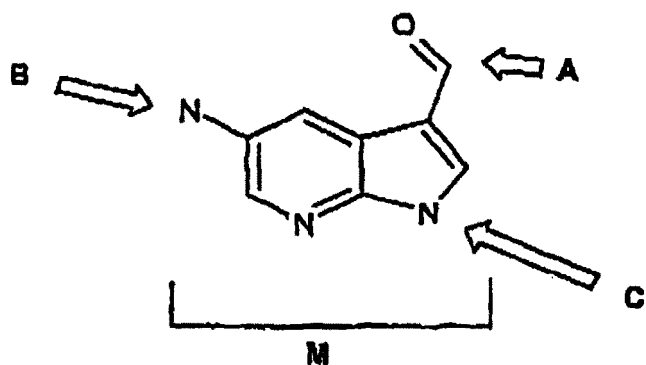
10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto enumerado en la siguiente Tabla IV, V, VI, VII, VIII o IX, identificado por un código A-M-B-C, en el que

A representa cualquier sustituyente R_1 - y está unido al resto del resto azaindol a través del átomo de carbono del grupo carbonilo para obtener derivados azaindol que están sustituidos en la posición 3, estando representado cada sustituyente A en la siguiente tabla I;

B representa cualquier sustituyente R_2 - y está unido al resto del resto azaindol a través del átomo de nitrógeno del grupo NH para obtener derivados azaindol que están sustituidos en la posición 5, estando representado cada sustituyente B en la siguiente tabla II;

C representa cualquier sustituyente R_3 - y está unido al resto del resto azaindol a través del átomo de nitrógeno indólico para obtener derivados azaindol que están sustituidos en la posición 1, estando representado cada sustituyente C en la siguiente tabla III;

M se refiere al núcleo central del resto azaindol trivalente que está sustituido en la posición 1 por grupos C, en la posición 3 a través del grupo carbonilo por grupos A, y en la posición 5 a través del grupo NH por grupos B, sustancialmente del siguiente modo:



ES 2 333 437 T3

TABLA I

Grupos A

5
10
15
20
25
30
35
40
45

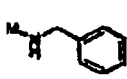
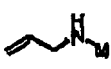
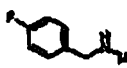

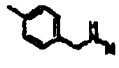




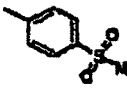
Fragmento	Código
	A1
	A2
	A3
	A4
	A5
	A6
	A7
	A8
$\text{H}_2\text{N}-\text{M}$	A9

TABLA II








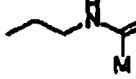
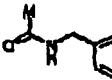

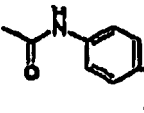
Grupos B

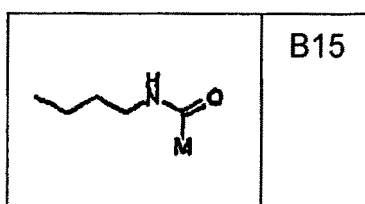
50
55
60
65

Fragmento	Código
	B1
	B2

ES 2 333 437 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	B3
	B4
	B5
	B6
	B7
	B8
	B9
	B10
	B11
	B12
H	B13
	B14







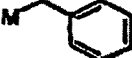
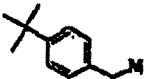

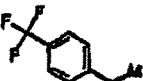

5

10

TABLA III

Grupos C

15

Fragmento	Código
	C1
	C2
	C3
	C4
	C5
	C6
	C7
	C8
	C9

25

30

35

40

45

50

55

TABLA IVa

60

Entrada	Compuesto
1	A3-M-B5-C2
2	A3-M-B6-C2

65

ES 2 333 437 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

3	A3-M-B5-C2
4	A4-M-B6-C2
5	A7-M-B5-C2
6	A7-M-B6-C2
7	A6-M-B5-C2
8	A6-M-B6-C2
9	A1-M-B5-C2
10	A1-M-B6-C2
11	A5-M-B5-C2
12	A5-M-B6-C2
13	A8-M-B5-C2
14	A8-M-B6-C2
15	A2-M-B5-C2
16	A2-M-B6-C2
17	A3-M-B5-C5
18	A3-M-B6-C5
19	A4-M-B5-C5
20	A4-M-B6-C5
21	A7-M-B8-C5
22	A7-M-B6-C5
23	A6-M-B5-C5
24	A6-M-B6-C5
25	A1-M-B5-C5
26	A1-M-B6-C5
27	A5-M-B5-C5
28	A5-M-B6-C5
29	A8-M-B5-C5
30	A8-M-B6-C5
31	A2-M-B5-C5
32	A2-M-B6-C5

TABLA Va

60
65

Entrada	Compuesto
33	A3-M-B1-C2
34	A3-M-84-C2

ES 2 333 437 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

35	A4-M-B1-C2
36	A4-M-B4-C2
37	A7-M-B1-C2
38	A7-M-B4-C2
39	A8-M-B1-C2
40	A6-M-B4-C2
41	A1-M-B1-C2
42	A1-M-B4-C2
43	A5-M-B1-C2
44	AS-M-B4-C2
45	A8-M-B1-C2
46	A8-M-B4-C2
47	A2-M-B1-C2
48	A3-M-B1-C5
49	A3-M-B4-C5
50	A4-M-B1-C5
51	A4-M-B4-C5
52	A7-M-B1-C5
53	A7-M-B4-C5
54	A6-M-B1-C5
55	A6-M-B4-C5
56	A1-M-B1-C5
57	A1-M-B4-C5
58	A5-M-B1-C5
59	A5-M-B4-C5
60	A8-M-B4-C5
61	A8-M-B4-C5
62	A2-M-B1-C5
63	A2-M-B4-C5

TABLA VIa

60
65

Entrada	Compuesto
64	A3-M-B9-C2
65	A3-M-B10-C2

ES 2 333 437 T3

66	A4-M-B10-C2
67	A1-M-B10-C2
68	A5-M-B10-C2
69	A3-M-B9-C5
70	A7-M-B9-C5
71	A1-M-B9-C5
72	A1-M-B10-C5

TABLA VIIa

Entrada	Compuesto
1	A9-M-B5-C1
2	AS-M-B7-C1
3	A9-M-B5-C2
4	A9-M-87-C2
5	A9-M-B5-C3
6	A9-M-B7-C3
7	A9-M-B8-C3
8	A9-M-B5-C4
9	A9-M-B5-C5
10	A9-M-B5-C6
11	A9-M-B7-C6
12	A9-M-B8-C6
13	A9-M-B5-C7
14	A9-M-B6-C7
15	A9-M-B8-C7
16	A9-M-B5-C8
17	A9-M-B7-C8
18	AS-M-B8-C8
19	A9-M-B13-C2
20	A9-M-B13-C5
21	A9-M-B13-C6
22	A9-M-B13-C8

ES 2 333 437 T3

TABLA VIIIa

5
10
15
20
25
30
35

Entrada	Compuesto
23	A9-M-B1-C1
24	A9-M-B4-C2
25	A9-M-B3-C3
26	A9-M-B1-C4
27	A9-M-B3-C4
28	A9-M-B1-C5
29	A9-M-B3-C5
30	A9-M-B4-C5
31	A9-M-B2-C6
32	A9-M-B3-C6
33	A9-M-B4-C6
34	A9-M-B3-C7
35	A9-M-B1-C8
36	A9-M-B2-C8
37	A9-M-B3-C8
38	A9-M-B4-C8

TABLA IXa

40
45
50
55
60
65

Entrada	Compuesto	Procedimiento HPLC	t.r. (min)	[M+H] ⁺
39	A9-M-B9-C1	HPLC 1	1,02	342
40	A9-M-B9-C2	HPLC 1	0,86	302
41	A9-M-B10-C2	HPLC 1	0,79	276
42	A9-M-B11-C2	HPLC 1	0,95	324
43	A9-M-B9-C3	HPLC 1	0,92	316
44	A9-M-B10-C3	HPLC 1	0,84	290
45	A9-M-B11-C3	HPLC 1	0,99	338
46	A9-M-B9-C4	HPLC 1	0,96	328
47	A9-M-B10-C4	HPLC 1	0,89	302
48	A9-M-B11-C4	HPLC 1	1,04	350
49	A9-M-B9-C5	HPLC 1	1,13	378
50	A9-M-B12-C5	HPLC 1	0,88	379
51	A9-M-B10-C5	HPLC 1	1,07	352

ES 2 333 437 T3

52	A9-M-B11-C5	HPLC 1	1,19	400
53	A9-M-B9-C6	HPLC 1	1,39	434
54	A9-M-B12-C6	HPLC 1	1,14	435
55	A9-M-B10-C8	HPLC 1	1,34	408
56	A9-M-B11-C6	HPLC 1	1,42	456
57	A9-M-B9-C7	HPLC 1	1,2	392
58	A9-M-B12-C7	HPLC 1	0,95	393
59	A9-M-B10-C7	HPLC 1	1,14	366
60	A9-M-B11-C7	HPLC 1	1,25	414
61	A9-M-B9-C8	HPLC 1	1,29	446
62	A9-M-B12-C8	HPLC 1	1,04	447
63	A9-M-B10-C8	HPLC 1	1,23	420
64	A9-M-B11-C8	HPLC 1	1,33	468

11. Una biblioteca que comprende dos o más compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y, al menos, un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende adicionalmente uno o más agentes quimioterapéuticos.

14. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente asociado con un excipiente o vehículo y/o diluyente farmacéutico, y uno o más agentes quimioterapéuticos.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 o isómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso para tratar afecciones o enfermedades causadas por, y/o asociadas con, una actividad proteínica quinasa alterada administrando a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o de enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad proteínica quinasa alterada es un trastorno proliferativo celular seleccionado entre el grupo constituido por cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo constituido por carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, y sarcoma de Kaposi.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo constituido por hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 o isómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso para inhibir la angiogénesis o metástasis tumoral en un mamífero por administración al mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o de enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la afección causada por, o asociada con, una actividad proteínica quinasa alterada es rechazo de trasplantes de órganos o enfermedad de injerto contra huésped.

ES 2 333 437 T3

21. Un compuesto de la reivindicación 1 o isómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso para tratar o prevenir la alopecia inducida por radioterapia o inducida por quimioterapia en un mamífero por administración al mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o de enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho tratamiento comprende adicionalmente someter al mamífero que lo necesite a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

10

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el mamífero que lo necesita es un ser humano.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 o isómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso para inhibir la actividad proteínica quinasa que comprende poner en contacto dicha quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o de enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65