

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 861 048**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2012** **E 16002047 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020** **EP 3133074**

54 Título: **Derivados de 7-azaindol**

30 Prioridad:

**01.02.2011 DE 102011009961**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.10.2021**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;**  
**SIRRENBURG, CHRISTIAN;**  
**MUELLER, THOMAS J.J.;**  
**MERKUL, EUGEN y**  
**KARAPETYAN, GNUNI AMATUNU**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

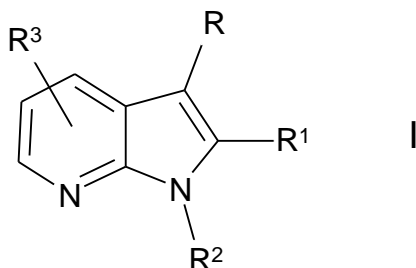
ES 2 861 048 T3

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 7-azaindol

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en los que

- 10 R representa isoquinolin-1-, -4-, -5- o -6-ilo no sustituido o sustituido una o dos veces con R<sup>5</sup>,  
R<sup>1</sup> representa H o A',  
R<sup>2</sup> representa H, A' o -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,  
15 R<sup>3</sup> representa H, A, Hal, CN, OR<sup>6</sup> o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,  
R<sup>5</sup> representa A, Hal, CN, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cyc, OCyc, OHet', OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar o =O,  
20 R<sup>6</sup> representa H o A',  
A representa un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-7 átomos de H por F,  
25 A' representa un alquilo lineal o ramificado de 1-4 átomos de C o Cyc,  
Cyc representa un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,  
30 Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y/o S(O)<sub>n</sub>A,  
Het un heterociclo de uno o dos anillos saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal, A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> y/o S(O)<sub>n</sub>A,  
35 Het' representa un heterociclo saturado de un anillo con 1 o 2 átomos de N, O, y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A y/o =O,  
40 Hal representa F, Cl, Br o I,  
n representa 0, 1 o 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

50 Se ha observado que los compuestos de la fórmula I y sus sales, tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas y una buena compatibilidad.

En particular, muestran una inhibición de la proliferación/vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, emplearse para la lucha y/o el tratamiento de tumores, crecimientos tumorales y/o metástasis tumorales.

55 La actividad antiproliferativa puede evaluarse en un ensayo de proliferación / ensayo de vitalidad.

Por lo tanto, se administran los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente inocua de los mismos para el tratamiento del cáncer, incluidos los carcinomas sólidos, tales como por ejemplo los carcinomas (por ejemplo del pulmón, del páncreas, de la glándula tiroides, de la vejiga o del colon), las enfermedades mieloides (por ejemplo la leucemia mieloide) o los adenomas (por ejemplo el adenoma de colon vellosos).

A estos tumores pertenecen además la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y del pulmón, entre los cuales se encuentran el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón de células pequeñas, el carcinoma de páncreas y/o de mama.

Los compuestos también son útiles en el tratamiento de la inmunodeficiencia inducida por el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana tipo 1).

Se consideran enfermedades hiperproliferativas de tipo canceroso el cáncer cerebral, el cáncer de pulmón, el cáncer del epitelio plano, el cáncer de vejiga, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer de hígado, el cáncer de riñón, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza, el cáncer de cuello, el cáncer de esófago, el cáncer ginecológico, el cáncer de la glándula tiroides, los linfomas, la leucemia crónica y la leucemia aguda. En particular, el crecimiento celular de tipo canceroso es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por lo tanto, el objeto de la presente invención son los compuestos según la invención como medicamentos y/o como principios activos para medicamentos para el tratamiento y/o para la profilaxis de las enfermedades citadas y el empleo de los compuestos según la invención para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades citadas que comprende la administración de uno o de varios compuestos según la invención a un paciente que necesite una administración de este tipo.

Puede demostrarse que los compuestos según la invención presentan una actividad antiproliferativa. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento tumoral, para impedir la inflamación producida por la enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de los trasplantes o el deterioro neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Cuando se utilice aquí, el concepto de "tratamiento" se entenderá que se hace referencia tanto al hecho de impedir las enfermedades así como al tratamiento de las dolencias preexistentes. El impedimento de la proliferación/vitalidad se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para impedir el crecimiento tumoral. Como alternativa se emplean los compuestos para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o la mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo a una especie de primate, especialmente seres humanos; a los roedores, incluidos los ratones, las ratas y los hámsteres; los conejos; los caballos, las vacas, los perros, los gatos, etc. Los modelos animales son interesantes para los ensayos experimentales y ofrecen un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

Puede determinarse la susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos según la invención por medio de ensayos in vitro. De manera típica, se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o para que puedan inhibir la proliferación celular, la vitalidad celular o la migración, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el ensayo in vitro pueden emplearse células cultivadas procedentes de una muestra tomada por biopsia. Entonces se determina la cantidad de células que quedan después del tratamiento.

La dosis varía en función del compuesto específico empleado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Normalmente es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la supervivencia del paciente. El tratamiento se prosigue en general hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo al menos una reducción de aproximadamente el 50 % de la carga celular y puede proseguirse hasta que esencialmente ya no se detecten en el cuerpo células no deseadas.

Existe un gran número de enfermedades asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés abarcan las dolencias siguientes, pero sin embargo no están limitadas a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles para el tratamiento de una serie de diversas dolencias, en las que se presente la proliferación y/o la migración de células musculares lisas y/o de células de inflamación en la capa íntima de un vaso, dando como resultado un riego sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de las lesiones oclusivas neointimales. A las enfermedades oclusivas de los vasos de trasplantes de interés pertenecen la aterosclerosis, las enfermedades de los vasos coronarios después de un trasplante, la estenosis de trasplante venoso, la estenosis de prótesis perianastomótica, la restenosis tras angioplastia o la aplicación de un stent y similares.

Los compuestos de la fórmula I actúan de reguladores, moduladores o inhibidores de proteína quinasas, en particular del tipo serina/treonina quinasa, al cual pertenecen, entre otras, las quinasas dependientes de fosfoinosítidos 1

(PDK 1). Los compuestos según la invención muestran tal efecto en la inhibición de las serina/treonina quinasas PDK1, IKK $\epsilon$  y TBK1.

La PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de las proteínas quinasas AGC que incluye las isoformas PKB, SGK, S6K y PKC. Estas quinasas participan en la ruta de transmisión de señales de la PI3K y controlan las funciones celulares básicas como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Por tanto, la PDK1 es un importante regulador de diversos efectos metabólicos, proliferativos y vitales.

Los compuestos según la invención también muestran propiedades de inhibición de la quinasa I del receptor TGF $\beta$ .

Una serie de enfermedades se han relacionado con la sobreproducción de TGF- $\beta$ 1. Los inhibidores de la ruta de señalización de TGF- $\beta$  intracelular son tratamientos apropiados para enfermedades fibroproliferativas. Las enfermedades fibroproliferativas incluyen específicamente trastornos renales que van acompañados de una actividad no regulada de la TGF- $\beta$ , y fibrosis intensa, incluida la glomerulonefritis (GN), tal como la GN proliferativa mesangial, la inmuno-GN y la GN rápidamente progresiva. Otros estados renales incluyen la nefropatía diabética, la fibrosis intersticial renal, la fibrosis renal en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina y nefropatía acompañada de VIH. Los trastornos de vasos de colágeno incluyen la esclerosis sistémica progresiva, la polimiositis, la esclerodermia, la dermatomiositis, la fascitis eosinofílica, la morfea o aquellos trastornos que van acompañados de la existencia del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares que están provocadas por una actividad excesiva de la TGF- $\beta$  incluyen el síndrome de trastorno respiratorio en adultos, la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis pulmonar intersticial, que a menudo va acompañada de trastornos autoinmunitarios tales como el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia, el contacto químico o las alergias. Otro trastorno autoinmunitario que va acompañado de propiedades fibroproliferativas es la artritis reumatoide.

Las enfermedades oculares que van acompañadas de un estado fibroproliferativo incluyen una vitreorretinopatía proliferativa que aparece en una operación para volver a fijar la retina, la extracción de cataratas con un implante de lente intraocular y la operación de drenaje postglaucoma y van acompañadas de una sobreproducción de TGF- $\beta$ 1.

En el documento WO 2006/063167 A1 se describen derivados de pirrolo[2,3-b]piridina que llevan sustituyentes aromáticos o heteroaromáticos en la posición 5, los cuales deberían ser adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada actividad de SKG-1, p.ej., enfermedades cancerosas.

En el documento WO 2005/095400 A1 se describen otros derivados de azaindol como inhibidores de proteína quinasa.

En el documento WO 2008/079988 A2 se describen derivados de quinazolina como inhibidores de la PDK-1 para la lucha contra el cáncer.

En el documento WO 2008/112217 A1 se describen derivados de benzonaftiridina como inhibidores de la PDK-1 para la lucha contra el cáncer.

Se conocen derivados de piridinonilo como inhibidores de la PDK-1 para la lucha contra el cáncer a partir del documento WO 2008/005457.

Se describen moduladores de la pirrolo-piridina quinasa para la lucha contra el cáncer en el documento WO 2008/124849.

En los documentos WO 2006/106326 A1 y WO 2008/156726 A1 se describen otros compuestos heterocíclicos como inhibidores de la PDK-1 para la lucha contra el cáncer.

En el documento WO 2009/054941 A1 se describen derivados de pirrolopiridina como inhibidores de la PDK-1 para la lucha contra el cáncer.

Las IKK $\epsilon$  y TBK1 son serina/treonina quinasas que presentan una elevada homología entre ellas, así como con otras quinasas I $\kappa$ B. Ambas quinasas desempeñan un papel integral para el sistema inmunitario inmanente e innato. Los virus de ARN bicatenario se distinguen a través de los receptores tipo Toll 3 y 4, así como de las helicasas de ARN RIG-I y MDA-5 y provocan una activación de la cascada de señalización de TRIF-TBK1/IKK $\epsilon$ -IRF3, lo cual provoca una respuesta de interferones de tipo I.

En 2007 Boehm y colaboradores describen el IKK $\epsilon$  como un oncogén del cáncer de mama [J.S. Boehm y col., Cell 129, 1065-1079, 2007]. Se estudió la capacidad de 354 quinasas conjuntamente con una forma activada de la MAPK quinasa Mek para recapitular el fenotipo transformador de la Ras. Con esto se identificó el IKK $\epsilon$  como un oncogén cooperativo. Además, los autores pudieron demostrar que el I $\kappa$ BKE amplifica un gran número de líneas celulares de cáncer de mama y muestras tumorales y está presente de un modo sobreexpresado. La disminución de la expresión genética a través del ARN de interferencia en células de cáncer de mama induce la apoptosis y reduce su proliferación. En 2005 Eddy y colaboradores llegaron a resultados similares, lo cual pone de relieve la importancia de la IKK $\epsilon$  en las enfermedades de cáncer de mama [S.F.Eddy y col., Cancer Res. 2005; 65 (24), 11375-11383].

Se informó por primera vez sobre un efecto protumorigénico de la TBK1 en 2006. Korherr y colaboradores, en un cribado de una biblioteca genética que contenía 251000 ADNc con TRIF, TBK1 e IRF3, identificaron igualmente tres genes que normalmente están implicados en la defensa inmunológica innata como factores proangiogénicos [C.Korherr y col., PNAS, 103, 4240-4245, 2006].

En 2006 Chien y colaboradores publicaron [Y.Chien y col., Cell 127, 157-170, 2006] que las células de TBK1 solo pueden transformarse en determinadas ocasiones con Ras oncogénica, lo que sugiere que la TBK1 está implicada en la transformación facilitada por la Ras. Además, pudieron demostrar que una reducción de la apoptosis de la TBK1 mediada por el ARNi activa células MCF-7 y Panc-1. Recientemente Barbie y colaboradores publicaron que la TBK1 tiene una importancia fundamental en gran número de líneas celulares de cáncer con K-Ras mutada, lo que sugiere que una intervención de la TBK1 en el tumor correspondiente podría ser importante desde el punto de vista terapéutico [D.A.Barbie y col., Nature Letters 1-5, 2009].

Las enfermedades provocadas por proteína quinasas se caracterizan por una actividad anómala o una hiperactividad de tales proteína quinasas. Actividad anómala puede referirse a: (1) la expresión en células en las que normalmente estas proteína quinasas no se expresan; (2) una expresión de quinasas aumentada que provoca una proliferación celular no deseada, como en el cáncer; (3) una actividad de quinasas aumentada que provoca una proliferación celular no deseada, como en el cáncer, y/o una hiperactividad de las correspondientes proteína quinasas. Hiperactividad se refiere o bien a una amplificación del gen que codifica una determinada proteína quinasa, o bien a la producción de un nivel de actividad que puede estar correlacionado con una enfermedad de proliferación celular (es decir, con el aumento del nivel de quinasa, aumenta la gravedad de uno o varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular) la disponibilidad biológica de una proteína quinasa también puede estar influida por la existencia o la ausencia de una parte de las proteínas de unión de esta quinasa.

Los tipos de cáncer más importantes que pueden tratarse con el uso de un compuesto según la invención incluyen el cáncer colorrectal, el cáncer pulmonar de células pequeñas, el cáncer de pulmón no microcítico, el mieloma múltiple, así como el carcinoma de células renales y el carcinoma de endometrio, en especial también tipos de cáncer en los que su PTEN está mutado, entre otros, el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el glioblastoma.

Además, los compuestos según la invención pueden emplearse para conseguir efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes y/o para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes.

Se entiende por compuestos de la fórmula I también los hidratos y solvatos de estos compuestos, así como sus derivados de uso farmacéutico.

El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por las sales, por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos que se formen debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

Evidentemente la invención incluye también los solvatos de las sales de los compuestos según la invención. Se entenderá por derivados de uso farmacéutico, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

El concepto de "cantidad activa" significa la cantidad de un medicamento o de un producto farmacéuticamente activo que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano que sea buscada y pretendida, por ejemplo, por el investigador o por el médico.

Por otra parte, el concepto de "cantidad terapéuticamente activa" significa una cantidad que, en comparación con la de un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

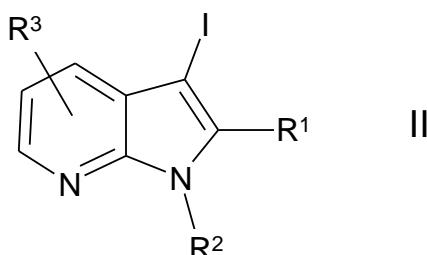
un tratamiento curativo mejorado, la curación, la prevención o la eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos secundarios o incluso la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

El concepto de "cantidad terapéuticamente activa" abarca también aquellas cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

El objeto de la invención está constituido también por el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

De manera especialmente preferente se trata, en este caso, de mezclas de compuestos estereoisómeros.

El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como por un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I así como por sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque en una reacción de Masuda un compuesto de la fórmula II



en el que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados mencionados en la reivindicación 1 y R<sup>2</sup> representa un grupo protector de azaindol,

se hace reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y el éster pinacólico del ácido borónico que se obtiene como intermedio se hace reaccionar en una reacción de Suzuki

con un compuesto de la fórmula III



en el que X representa Cl, Br o I, y R tiene el significado mencionado en la reivindicación 1,

y/o transforma una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

En lo que precede y a continuación, los restos R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la fórmula I, mientras no se indique expresamente lo contrario.

A representa un alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A representa preferentemente metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A representa muy preferentemente un alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. En A también pueden sustituirse uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> por átomos de N, O o S y/o por grupos -CH=CH. Por lo que A también representa, por ejemplo, 2-metoxi-etilo o 2-hidroxietilo.

A representa también preferentemente un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H también pueden sustituirse por F.

A' representa preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R representa isoquinolin-1-, -4-, -5- o -6-ilo no sustituido o sustituido una vez con R<sup>5</sup>.

R<sup>1</sup> representa muy preferentemente H, metilo, etilo o propilo.

R<sup>2</sup> representa muy preferentemente H, bencilo, metilo, etilo o propilo.

R<sup>3</sup> representa preferentemente H o A.

R<sup>3</sup> representa muy preferentemente H o metilo.

R<sup>5</sup> representa preferentemente A, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, OR<sup>6</sup>, OCyc, OHet', N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, =O o SO<sub>2</sub>Ar.

R<sup>5</sup> representa muy preferentemente metilo, o-, m- o p-trifluorometilo-fenilo, metoxi, etoxi, propoxi o fenilsulfonilo.

R<sup>6</sup> representa preferentemente H o metilo, muy preferentemente H.

Cyc representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Ar representa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo,

más preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetilo-4-clorofenilo.

5 Ar representa preferentemente un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A.

Het representa, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar hidratados parcial o completamente.

Het no sustituido también puede representar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranililo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo) o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferentemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

30 Het representa más preferentemente un heterociclo aromático de un anillo con 1 hasta 4 átomos de N y/u O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A.

35 Het representa muy preferentemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A.

Het' representa preferentemente piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolidinilo o morfolinilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces con A y/o =O (oxígeno carbonílico).

40 Hal significa preferentemente F, Cl o Br, aunque también I, de manera especialmente preferente F o Cl.

En el conjunto de la invención se cumple que todos los restos que aparezcan varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí.

45 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por lo tanto, constituyen el objeto de la invención, de manera especial, aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales, al menos uno de los restos citados, tenga uno de los significados preferentes que se han citado previamente. Algunos grupos preferentes de los compuestos pueden expresarse por medio de las siguientes fórmulas parciales la hasta 1h que corresponden a la fórmula I y en las que los restos que no han sido descritos con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, sin embargo

en la R<sup>2</sup> representa H, bencilo o A';

55 en 1b R<sup>3</sup> representa H o A;

en 1c Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A;

60 en 1d Het representa un heterociclo aromático de un anillo con 1 hasta 4 átomos de N y/u O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A;

en 1e Het representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo o pirazinilo no sustituidos o sustituidos una o dos veces con A;

65

en If	Het'	representa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidropirano, imidazolidinilo o morfolinilo que pueden estar sustituidos una o dos veces con A y/o =O (oxígeno carbonílico);
en Ig	A	representa un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F;
en Ih	R	representa isoquinolin-1-, -4-, -5- o -6-ilo no sustituido o sustituido una o dos veces con R <sup>5</sup> ,
	R <sup>1</sup>	representa H o A',
	R <sup>2</sup>	representa H, bencilo o A',
	R <sup>3</sup>	representa H o A,
	R <sup>5</sup>	representa A, Hal, CN, -[C(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Ar, -[C(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Het, OR <sup>6</sup> , OCyc, OHet', N(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> A, SO <sub>2</sub> Ar o =O,
	R <sup>6</sup>	representa H o A',
	A	representa un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F,
	A'	representa un alquilo lineal o ramificado de 1-4 átomos de C o Cyc,
	Ar	representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A,
	Het	representa un heterociclo aromático de un anillo con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A,
	Het'	representa un heterociclo saturado de un anillo con 1 o 2 átomos de N, O, y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A y/o =O,
	Hal	representa F, Cl, Br o I,
	n	representa 0, 1 o 2;

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida para su obtención se preparan según métodos usuales, en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, concretamente, bajo aquellas condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido citadas con mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar en una reacción secuencial de Masuda/Suzuki un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

En los compuestos de la fórmula III, X representa preferentemente Cl, Br o I.

En la transformación de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III también se produce la eliminación del grupo protector del aza-indol R<sup>2</sup>, preferentemente un grupo terc-butiloxycarbonilo.

La transformación se realiza en las condiciones de un acoplamiento de Suzuki.

El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones empleadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 110°, en particular entre aproximadamente 70° y aproximadamente 100°.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc-butanol; éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como la acetona o la butanona; amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); nitrilos tal como el acetonitrilo; sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; compuestos nitrogenados tales como el nitrometano o el nitrobenzono; ésteres tal como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

Se prefiere especialmente el dimetoxietano, el metanol y/o el dioxano.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos citados según la invención pueden emplearse en sus formas no salinas definitivas. Por otro lado, la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas de los compuestos de la fórmula I farmacéuticamente inocuas se preparan en su mayor parte de manera convencional. Siempre y cuando el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el metanolato de potasio y el



propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse las sales de adición de ácido mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares así como los sulfonatos de alquilo y de monoarilo tales como el etanosulfonato, el toluenosulfonato y el bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoroacetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto, pertenecen a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I las siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencenosulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato, el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dihidrogenofosfato, el dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etanosulfonato, el fumarato, el galacturato (procedente del ácido místico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxietanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metanosulfonato, el metilbenzoato, el monohidrogenofosfato, el 2-naftalinsulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el fenilacetato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

De igual modo, a las sales con bases de los compuestos según la invención pertenecen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, mangánicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales precedentemente citadas son preferentes el amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas substituidas de origen natural, las aminas cíclicas así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), la diciclohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la iso-propilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, las resinas poliamínicas, la procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina, la tripropilamina (hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la presente invención que contengan grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como los halogenuros de alquilo (C1-C4), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc-butilo; los sulfatos de dialquilo (C1-C4), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (C10-C18), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (C1-C4), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos según la invención tanto solubles en agua como también solubles en aceite.

Entre las sales farmacéuticas previamente citadas que se prefieren se encuentran el acetato, el trifluoroacetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato de sodio, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de las correspondientes formas salinas en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha mencionado, se forman las sales de adición de base de los compuestos de la fórmula I farmacéuticamente aceptables con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletilendiamina, la cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniéndose en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. Puede regenerarse el ácido libre poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto según la invención contenga más de un grupo que pueda formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención abarcará también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el difosfato, el disodio y el trihidrocloreto, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

En lo que se refiere a lo que se ha dicho anteriormente se observa que debe entenderse por el concepto de "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto, un principio activo que contenga un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma salina proporcione propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o en comparación con cualquier otra forma salina del principio activo que hubiera sido empleada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo podrá proporcionar primero a este principio activo una propiedad farmacocinética deseada de la cual no disponía anteriormente e incluso la farmacodinámica de este principio activo en lo que se refiere a su actividad terapéutica puede influenciar positivamente en el cuerpo.

De igual modo, un objeto de la invención está constituido por los medicamentos que contengan al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones así como, dado el caso, vehículos y/o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contengan cantidades predeterminadas de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas que contengan una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. De igual modo, pueden prepararse tales formulaciones farmacéuticas con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluida la vía bucal o bien la vía sublingual), la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (incluida la vía bucal, la vía sublingual o la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (incluida la vía subcutánea, la vía intramuscular, la vía intravenosa o la vía intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico combinándose, por ejemplo, el principio activo con el o con los vehículos o con el o con los excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o como emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

De este modo pueden combinarse los componentes del principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo el etanol, la glicerina, el agua y similares, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de un comprimido o de una cápsula. Los polvos se preparan mediante el desmenuzamiento del compuesto hasta un tamaño de finura adecuada y la mezcla con un vehículo farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible tal como por ejemplo el almidón o la manita. De igual modo pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un dispersante o un colorante.

Las cápsulas se preparan mediante la preparación de una mezcla en polvo tal como se ha descrito precedentemente y su envasado en envolturas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse a la mezcla en polvo como paso previo al proceso de envasado agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como por ejemplo el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo puede añadirse un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

De igual modo, pueden incorporarse también en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, lubricantes y de desintegración adecuados así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados

pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como por ejemplo la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas, tales como por ejemplo la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. A los agentes desintegrantes pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en polvo que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se prensa para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en estado de polvo por mezcla de un compuesto, desmenuzado de manera adecuada, con un diluyente o con una base, tal como se ha descrito precedentemente y, en caso dado, con un agente aglutinante, tal como por ejemplo la carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un ralentizador de la disolución, tal como por ejemplo la parafina, un acelerador de la resorción, tal como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como por ejemplo la bentonita, el caolín o el fosfato dicálcico. La mezcla en estado de polvo puede granularse mediante humectación de la misma con un agente aglutinante, tal como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones constituidas por materiales celulósicos o por materiales poliméricos y prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en estado de polvo a través de una máquina de comprimidos, formándose grumos de forma irregular que se rompen en granulados. Los granulados pueden engrasarse mediante la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, de talco o de aceite mineral para impedir una adherencia sobre los moldes de colada para los comprimidos. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de libre fluencia y a continuación pueden prensarse directamente para dar comprimidos sin la realización de la fase de granulación o la fase de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir entre diversas unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como por ejemplo las soluciones, los jarabes y los elixires pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden añadirse agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilensorbitoléteres, conservantes, aditivos para mejorar el sabor, tales como por ejemplo la esencia de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.

Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden incluirse, dado el caso, en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal manera que se prolongue o se ralentice la liberación, por ejemplo mediante el recubrimiento o la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos de la fórmula I así como las sales, los tautómeros y los estereoisómeros de los mismos pueden administrarse también en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesteroína, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I así como las sales, los tautómeros y los estereoisómeros de los mismos pueden administrarse también mediante el empleo de anticuerpos monoclonales a título de excipientes individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden acoplarse también a polímeros solubles a título de excipientes medicinales específicos. Tales polímeros pueden comprender la polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilaspatoamidofenol o el óxido de polietileno-polilisina substituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido polihidroxibutírico, los poliortoésteres, los poliacetales, los polidihidroxipiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse en forma de emplastro independiente para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del receptor. De este modo, el principio activo puede incorporarse al emplastro, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Las formulaciones se aplican en forma de ungüentos o de cremas tópicos para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo, de la boca o de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oculares, en las cuales está disuelto o suspendido el principio activo en un excipiente adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para ser disueltos en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o de enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a una administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco en polvo, es decir, mediante una inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente con el polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del principio activo en agua o en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación comprenden polvos o nebulizados de partículas muy finas que pueden generarse por medio de diversos modos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de spray.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral pertenecen las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos mediante los cuales se vuelve isotónica la formulación con la sangre del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos excipientes estériles, por ejemplo, agua para inyectables, justo antes de su utilización. Pueden prepararse las soluciones para inyección y las suspensiones de acuerdo con una receta a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados precedentemente de manera especial, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener, por ejemplo, productos para mejorar el sabor.

Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiera el tratamiento, así como el grado de gravedad, las características de la formulación así como la vía de administración y, finalmente, la determina el médico o el veterinario que realizan el tratamiento. Sin embargo, una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo del carcinoma del intestino grueso o del carcinoma de mama, se encuentra en general en el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de manera especialmente típica, en el intervalo comprendido entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (tal como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse en forma de proporción de la cantidad activa del compuesto de la fórmula I per se. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados patológicos precedentemente citados.

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo para medicamentos.

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (Kit) constituido por envases independientes de

- (a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,  
y  
(b) una cantidad activa de otro principio activo para medicamentos.

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener, por ejemplo, ampollas independientes en las cuales estén presentes respectivamente una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y una cantidad activa de otro principio activo para medicamentos disueltos o en forma liofilizada.

## APLICACIÓN

Los compuestos presentes son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para los seres humanos, para el tratamiento y la lucha contra enfermedades cancerosas.

Además, son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de tumores, el crecimiento tumoral, las metástasis tumorales y/o el SIDA.

Además, son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de la fibrosis, la restenosis, la infección por VIH, el alzhéimer, la aterosclerosis y/o para estimular la curación de heridas.

Los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables se pueden utilizar para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer. Los carcinomas preferentes para el tratamiento proceden del grupo del carcinoma cerebral, el carcinoma del tracto urogenital, el carcinoma del sistema linfático, el carcinoma de estómago, el carcinoma de laringe y el carcinoma pulmonar cáncer de intestino. Otro grupo de formas de cáncer preferentes está constituido por la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el carcinoma de pulmón de células pequeñas, el cáncer de páncreas, el glioblastoma y el carcinoma de mama.

Los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables se pueden utilizar para la obtención de un medicamento para el tratamiento y/o para la lucha contra una enfermedad debida a tumores en un mamífero, administrándose en este procedimiento una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que requiera un tratamiento de este tipo. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad correspondiente y puede determinarse por el técnico en la materia sin un gran esfuerzo.

Es especialmente preferente el empleo para el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad sea un tumor sólido.

El tumor sólido se elegirá, de manera preferente, entre el grupo de los tumores del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

El tumor sólido se elegirá, además, de manera preferente, entre el grupo formado por el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de colon y el carcinoma de mama.

Además, es preferente el empleo para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmunitario, de manera preferente para el tratamiento de un tumor elegido entre el grupo formado por la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda y/o la leucemia linfática crónica.

De igual modo, los compuestos según la invención se pueden utilizar para el tratamiento de patologías óseas, encontrándose las patologías óseas en el grupo formado por el osteosarcoma, la osteoartritis y la raquitis.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse también junto con otros agentes terapéuticos perfectamente conocidos que se elegirán en base a su correspondiente adecuación para las dolencias tratadas.

Los compuestos presentes son adecuados, de igual modo, para la combinación con agentes anticancerosos conocidos. A estos agentes anticancerosos conocidos pertenecen los siguientes: moduladores del receptor de los estrógenos, moduladores del receptor de los andrógenos, moduladores del receptor de los retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la proteína prenil transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la VIH proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los

compuestos presentes son adecuados de manera especial para el empleo conjunto con radioterapia. El concepto de "moduladores del receptor de los estrógenos" se refiere a aquellos compuestos que perturban o inhiben el enlace de los estrógenos sobre el receptor y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A los moduladores del receptor de los estrógenos pertenecen, por ejemplo, el tamoxifeno, el raloxifeno, el idoxifeno, el LY353381, el LY 117081, el toremifeno, el fulvestranto, el propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3-il]fenil-2,2-dimetilo, la 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y el SH646, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

El concepto de "moduladores del receptor de los andrógenos" se refiere a aquellos compuestos que perturban o que inhiben el enlace de los andrógenos sobre el receptor y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A los moduladores del receptor de los andrógenos pertenecen, por ejemplo, la finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, la nilutamida, la flutamida, la bicalutamida, el liarozol y el acetato de abiraterona.

El concepto de "moduladores del receptor de los retinoides" se refiere a aquellos compuestos que perturban o inhiben el enlace de los retinoides sobre el receptor y, concretamente, independientemente del modo en que esto suceda. A tales moduladores del receptor de los retinoides pertenecen, por ejemplo, el bexaroteno, la tretinoína, el ácido 13-cis-retínico, el ácido 9-cis-retínico, la  $\alpha$ -difluorometilornitina, el ILX23-7553, la trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y la N-4-carboxifenilretinamida.

El concepto de "citotóxicos" se refiere a aquellos compuestos que provocan la muerte celular, en primer lugar, mediante acción directa sobre la función celular o que inhiben o que perturban la miosis celular, entre los cuales se encuentran los agentes de alquilación, los factores de la necrosis tumoral, los agentes intercalantes, los inhibidores de la microtubulina y los inhibidores de la topoisomerasa.

A los citotóxicos pertenecen, por ejemplo, la tirapazimina, el sertenef, la caquectina, la ifosfamida, la tasonermina, la lonidamina, el carboplatino, la altretamina, la prednimustina, el dibromodulcitol, la ranimustina, la fotemustina, el nedaplatino, el oxaliplatino, la temozolomida, el heptaplatino, la estramustina, el tosilato de improsulfano, la trofosfamida, la nimustina, el cloruro de dibrospidio, el pumitepa, el lobaplatino, el satraplatino, la profiromicina, el cisplatino, el irifolveno, la dexifosfamida, el cis-aminodicloro(2-metilpiridin)platino, la bencilguanina, la glufosfamida, el GPX100, el tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)], la diarizidinilespermina, el trióxido de arsénio, la 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, la zorubicina, la idarubicina, la daunorubicina, el bisantreno, la mitoxantrona, la pirarubicina, el pinafido, la valrubicina, la amrubicina, el antineoplaston, la 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, la annamicina, la galarubicina, el elinafido, el MEN10755 y la 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase la publicación WO 00/50032), lo cual no representa ningún tipo de limitación.

A los inhibidores de la microtubulina pertenecen, por ejemplo, el paclitaxel, el sulfato de vindesina, la 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, el docetaxol, la rizoxina, la dolastatina, el isetionato de mivobulina, la auristatina, la cemadotina, el RPR109881, el BMS184476, la vinflunina, la criptoficina, la 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, la anhidrovinblastina, la N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, el TDX258 y el BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, el topotecano, la hicaftamina, el irinotecano, el rubitecano, la 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilidencarteusina, la 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, la 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, el lurtotecano, la 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, el BNP1350, el BNPI1100, el BN80915, el BN80942, el fosfato de etopósido, el tenipósido, el sobuzoxano, el 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, el GL331, la N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, la asulacrina, la (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, el 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzoc[cf]fenantridinio, la 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, la 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]acridin-6-ona, la N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, la N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, la 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y la dimesna.

A los "agentes antiproliferativos" pertenecen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como el G3139, el ODN698, el RVASKRAS, el GEM231 y el INX3001, así como antimetabolitos tales como la enocitabina, el carmofur, el tegafur, la pentostatina, la doxifluridina, el trimetrexato, la fludarabina, la capecitabina, la galocitabina, el ocfosfato de citarabina, el hidrato de sodio de la fosteabina, el raltitrexid, el paltitrexid, el emitefur, la tiazofurina, la decitabina, el nolatrexed, el pemetrexed, la nelzarabina, la 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, la 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, la N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, la N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, la apidina, la ecteinascidina, la troxacitabina, el ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, la aminopterina, el 5-fluorouracilo, la alanosina, el acetato de 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetracilo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, la swainsonina, el lometrexol, el dextrazoxano, la metioninasa, la 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y la 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" contienen también otros anticuerpos monoclonales contra factores del crecimiento como los que se han indicado ya bajo el concepto de "inhibidores de la angiogénesis", tal como el trastuzumab, así como genes supresores de los tumores, como el p53, que pueden liberarse mediante transferencia genética recombinante inducida por virus (véase por ejemplo la publicación de la patente norteamericana N.º 6.069.134).

## Ensayo de eficacia de inhibidores farmacológicos en la proliferación/vitalidad de células tumorales *in vitro*

### 1.0 Antecedentes

5 En la presente descripción del experimento se describe la inhibición de la proliferación/vitalidad de células tumorales a través de principios activos.  
Las células se siembran en un grosor celular adecuado en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se añaden las sustancias de ensayo en forma de una serie de concentraciones. Tras cuatro días más de cultivo en un medio con suero puede determinarse la proliferación/vitalidad de las células tumorales mediante un sistema de ensayo Alamar blue.

### 2.0 Realización del ensayo

#### 2.1 Cultivo celular

15 Por ejemplo, líneas celulares de carcinoma de colon disponibles en el mercado, líneas celulares del ovario, líneas celulares de la próstata o líneas celulares de la mama, etc.  
Las células se cultivan en el medio. A intervalos de varios días, las células se desprenden de los pocillos de cultivo mediante una solución de tripsina y se siembran en un medio nuevo en una dilución adecuada. Las células se cultivan a 37° centígrados y a un 10 % de CO<sub>2</sub>.

#### 2.2 Siembra de las células

20 Se siembra un número definido de células (por ejemplo, 2000 células) por cultivo/pocillo en un volumen de 180 µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo celular de 96 pocillos) con una pipeta multicanal. A continuación, las células se cultivan en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37 °C y 10 % CO<sub>2</sub>)

#### 2.3 Adición de las sustancias de ensayo

25 Las sustancias de ensayo se disuelven, por ejemplo, en DMSO y a continuación se añaden al medio de cultivo a una concentración correspondiente (dado el caso, una dilución en serie). Los niveles de dilución pueden adaptarse según la eficacia de los principios activos y del intervalo entre las concentraciones. Las sustancias de ensayo se mezclan con el medio de cultivo celular en concentraciones correspondientes. La adición de las sustancias de ensayo a las células puede realizarse el mismo día de la siembra de las células. Para esto se añaden respectivamente 20 µl de disolución de la sustancia de las placas de predilución a los cultivos/pocillos. Las células se cultivan otros 4 días a 37° centígrados y a un 10 % de CO<sub>2</sub>.

#### 2.4 Medición de la reacción de coloración

30 Se añade a cada pocillo respectivamente 20 µl del reactivo Alamar Blue y las placas de microtitulación se incuban, por ejemplo, siete horas más en una incubadora de CO<sub>2</sub> (a 37 °C y 10 % CO<sub>2</sub>). Las placas se miden en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm. Las placas pueden agitarse ligeramente justo antes de la medición.

### 3. Análisis

35 El valor de extinción del control del medio (sin emplear células ni sustancias de ensayo) se resta de todos los demás valores de extinción. Los controles (células sin sustancia de ensayo) se consideran iguales al 100 por cien y todos los demás valores de extinción se expresan en relación a esto (por ejemplo en % de los controles):

Cálculo:

$$100 * (\text{valor con células y sustancia de ensayo} - \text{valor del control del medio}) / (\text{valor con células} - \text{valor del control del medio})$$

40 La determinación de los valores CI<sub>50</sub> (inhibición del 50 %) se realiza mediante programas estadísticos, como por ejemplo el RS1.

### 4.0 Ensayo para la inhibición de la PDK1

45 Las cargas de ensayo se realizan en un sistema Flashplate con 384 pocillos por placa de microtitulación.  
En cada pocillo se incuban respectivamente la muestra de PDK1 His<sub>6</sub>-PDK1(□1-50)(3,4 nM), el sustrato de PDK1 biotina-bA-bA-KTFCGTPEYLAPVRRREP-RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), ATP 4 µM (con 0,2µCi <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y la sustancia de ensayo en 50 µl de solución de ensayo corriente durante 60 min a 30 °C. Las sustancias de ensayo se utilizan en las concentraciones correspondientes (dado el caso en una dilución en serie). Los controles se realizan sin sustancia de ensayo. La reacción se detiene y se lava con los métodos habituales. La actividad de la quinasa se mide a través de la radioactividad inherente en un Topcount. Para determinar la reacción no específica de la quinasa (blanco) se realizan las cargas de ensayo en presencia de estaurosporina 100 nM.

## 5.0 Análisis

La radioactividad (desintegraciones por minuto) del blanco (sin emplear sustancias de ensayo en presencia de estaurosporina) se resta de todos los demás valores de radioactividad. Los controles (actividad de la quinasa sin sustancia de ensayo) se consideran iguales al 100 por cien y todos los demás valores de radioactividad (tras restar el valor del blanco) se expresan en relación a esto (por ejemplo en % de los controles):

Cálculo:

$$\frac{100 \times (\text{valor de la actividad quinasa con sustancia de ensayo} - \text{blanco})}{(\text{valor de los controles} - \text{blanco})}$$

= % de los controles

La determinación de los valores  $CI_{50}$  (inhibición del 50 %) se realiza mediante programas estadísticos, como por ejemplo el RS1. Los datos  $CI_{50}$  de los compuestos según la invención se muestran en la Tabla 1.

Material	N.º pedido	Fabricante
Placas de microtitulación para el cultivo celular (Nunc) (Nunc Surface 96well Plate)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Solución tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG
Frascos de cultivo de 75 cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)<sup>+</sup>.

Los datos  $CI_{50}$  de los compuestos según la invención se muestran en la Tabla 1.

### Ensayo de la quinasa IKKε (IKKépsilon)

El ensayo de la quinasa se realiza en forma de un ensayo en Flashplate de 384 pocillos.

IKKε 1 nM, péptido IκBα(19-42) biotinilado (biotina-C6-C6-GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE) 800 nM y ATP 10 μM (con 0,3 μCi <sup>33</sup>PATP/pocillo) se incuban en un volumen total de 50 μl (MOPS 10 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, ditiotritol 1 mM, Brij35 0,02 %, BSA 0,1 %, BioStab 0,1 %, pH 7,5) sin o con sustancia de ensayo durante 120 min a 30 °C. La reacción se detiene con 25 μl de solución de EDTA 200 mM, tras 30 min a temperatura ambiente se succiona y se limpian los pocillos 3 veces con 100 μl de una solución de NaCl al 0,9 %. Se determina la proporción no específica de reacción quinasa (blanco) con EMD 1126352 (BX-795) 3 μM. Se mide la radioactividad en un Topcount. Se calculan los valores  $CI_{50}$  con RS1.

### Ensayo de la quinasa TBK1

El ensayo de la quinasa se realiza en forma de un ensayo en Flashplate de 384 pocillos.

La quinasa de unión a TANK (TBK1) 0,6 nM, el péptido derivado de MELK biotinilado (biotina-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCCGSLAYRRR) 800 nM y ATP 10 μM (con 0,25 μCi <sup>33</sup>PATP/pocillo) se incuban en un volumen total de 50 μl (MOPS 10 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, Brij35 0,02 %, BSA 0,1 %, pH 7,5) sin o con sustancia de ensayo durante 120 min a 30 °C. La reacción se detiene con 25 μl de solución de EDTA 200 mM, tras 30 min a temperatura ambiente se succiona y se limpian los pocillos 3 veces con 100 μl de una solu-



ción de NaCl al 0,9 %. Se determina la proporción no específica de reacción quinasa (blanco) con estaurosporina 100  $\mu$ M. Se mide la radioactividad en un Topcount. Se calculan los valores CI50 con RS1.

#### Ensayo (enzimático) in vitro para la determinación de la eficacia de los inhibidores de la inhibición de los efectos mediados por el TGF-beta

Como ejemplo se evalúa la capacidad de los inhibidores para suprimir la inhibición del crecimiento mediada por el TGF-beta.

Se siembran células de la línea de células epiteliales de pulmón Mv1Lu con un grosor de célula definido en una placa de microtitulación de 96 pocillos y se cultivan durante la noche en condiciones convencionales. El día siguiente se sustituye el medio por un medio que contiene FCS al 0,5 % y TGF-beta 1 ng/ml y se añaden las sustancias de ensayo a concentraciones definidas, normalmente en forma de series de dilución diluyendo 5 veces a cada paso. La concentración del disolvente DMSO se mantiene constante al 0,5 %. Tras dos días más, se realiza la coloración de las células con violeta de metilo. Tras la extracción del violeta de metilo de las células fijadas, se mide la absorción espectrofotométricamente a 550 nm. Se puede utilizar como medida cuantitativa de las células adherentes existentes y, con ello, de la proliferación celular durante el cultivo.

#### Método HPLC/EM:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm<sup>2</sup>

Gradiente: A:B = 96:4 hasta 0:100

Flujo: 2,4 ml/min

Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

Longitud de onda: 220 nm

Espectroscopia de masas: modo positivo

F. = punto de fusión

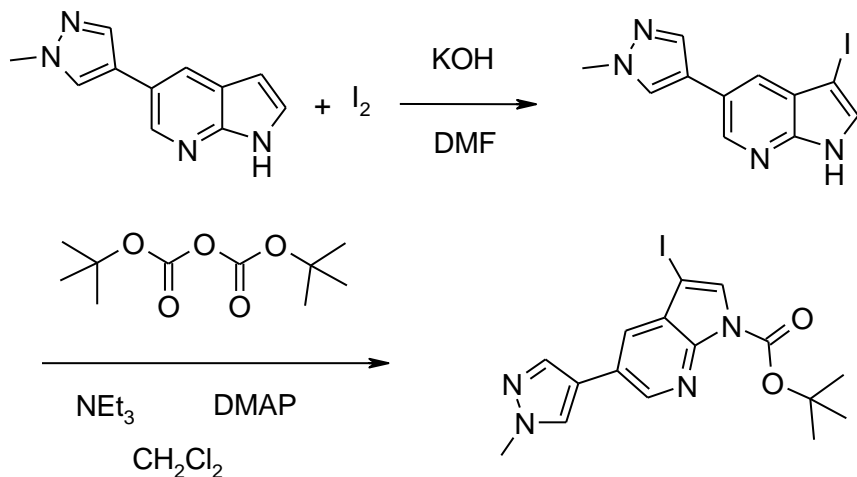
EM (ESI): Espectroscopia de masas (ionización por electronebulización)

EM (EI): Espectroscopia de masas (ionización por impacto electrónico)

#### Obtención de los productos intermedios

##### Ejemplo 1

Obtención de 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo (ejemplo de referencia)



1.1 A una solución de 4,00 g (20,2 mmol) de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 60 ml de DMF se añaden 2,80 g (49,9 mmol) de hidróxido de sodio sólido y entonces se añade bajo agitación lentamente gota a gota una solución de 5,10 g (20,1 mmol) de yodo en 40 ml de DMF. La mezcla de reacción se mezcla con agua y 300 mg de disulfuro sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora: 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de cristales amarillentos; HPLC/EM: 1,89 min, [M+H]<sup>+</sup> 325.

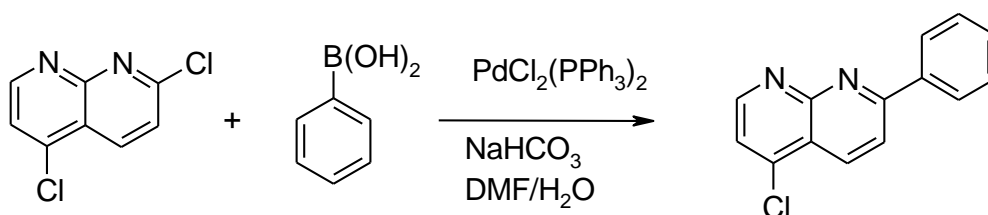
1.2 A una suspensión de 5,85 g (18,0 mmol) de 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 100 ml de diclorometano se añaden 7,5 ml (54,1 mmol) de trietilamina y 220 mg (1,80 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina. Entonces se añade lentamente gota a gota una solución de 4,6 ml (21,5 mmol) de di-terc-butildicarbonato en 50 ml de diclorometano. Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se reparte

entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora al vacío: 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo en forma de cristales incoloros; HPLC/EM: 2,45 min, [M+H] 425.

- 5 Se elaboran de forma análoga:  
 3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo;  
 3-yodo-6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo;  
 3-yodo-2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo;  
 3-yodo-6-metoxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo;  
 10 2-ciclopropil-3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo;  
 3-yodo-6-metoxi-2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo;  
 3-yodo-2,6-dimetil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo.

### Ejemplo de referencia 2

Obtención de 5-cloro-2-fenil-1,8-naftiridina (ejemplo de referencia)

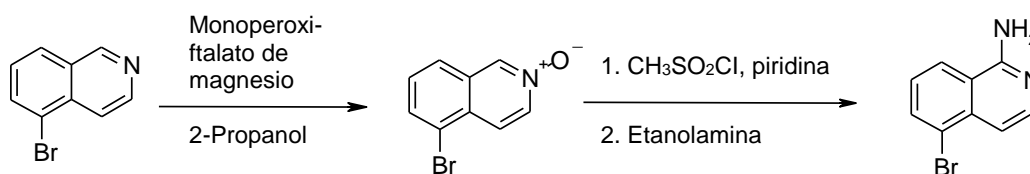


- Una suspensión de 279 mg (1,40 mmol) de 2,5-dicloro-1,8-naftiridina, 171 mg (1,40 mmol) de ácido becenoborónico y 141 mg (1,68 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2,8 ml de DMF y 1,4 ml de agua se mezcla con 19,7 mg (0,028 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y se calienta a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 23 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se evapora y se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente: 5-cloro-2-fenil-1,8-naftiridina en forma de sólido incoloro; EM (EI) 240 [M]<sup>+</sup>;  
 25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 9,02 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,7, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,7, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 3H).

Se elabora de forma análoga: 5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina. EM(EI) 309 [M]<sup>+</sup> (ejemplo de referencia).

### Ejemplo 3

Obtención de 5-bromo-isoquinolin-1-ilamina



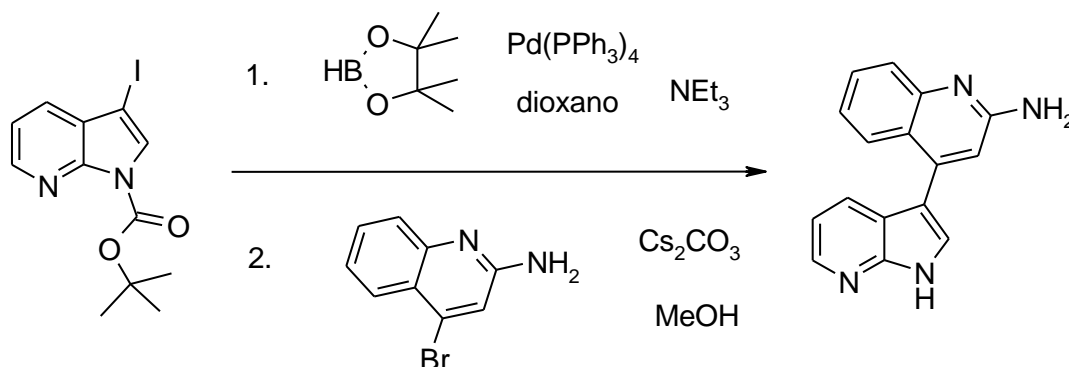
3.1 Una suspensión de 6,24 g (30,0 mmol) de 5-bromoisoquinolina y 17,5 g (30 mmol) de monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (85 %) en 120 ml de 2-propanol se agita 50 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se añade una solución saturada de cloruro sódico, una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se lava varias veces con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo se agita con terc-butilmetiléter. Se obtiene 5-bromo-isoquinolin-2-óxido en forma de cristales incoloros; HPLC/EM: 1,51 min, [M+H] 224/226.

3.2 A una suspensión de 112,0 mg (0,50 mmol) de 5-bromo-isoquinolin-2-óxido en 0,48 ml de piridina se añaden gota a gota bajo refrigeración con hielo 47 µl (0,61 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Entonces se añaden gota a gota bajo refrigeración con hielo 685 µl de etanolamina y la mezcla se agita 4 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua con hielo y se agita 30 minutos. El precipitado resultante se separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío: 5-bromo-isoquinolin-1-ilamina en forma de cristales amarillos; HPLC/EM: 1,26 min, [M+H] 223/225.

## Obtención de los compuestos de la fórmula I

## Ejemplo de referencia 4

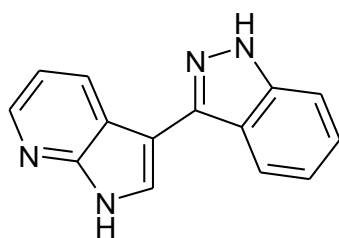
- 5 Obtención de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-quinolin-2-ilamina ("A1") (ejemplo de referencia)



10 Una solución que se mantiene bajo argón de 35 mg (0,03 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 344 mg (1,00 mmol) de 3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo en 5 ml de dioxano se mezcla sucesivamente con 0,42 ml (3,00 mmol) de trietilamina y 0,22 ml (1,5 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y la mezcla se agita bajo argón a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente; se añaden sucesivamente 5 ml de metanol, 223 mg (1,0 mmol) de 4-bromoquinolin-2-amina y 823 mg (2,50 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se absorbe en tierra de diatomeas y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol/amoniaco acuoso diluido como eluyente: 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-quinolin-2-ilamina ("A1") en forma de cristales de color rosa pálido; F. 244 °C; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 500 MHz): δ [ppm] = 6,45 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,7 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1 H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 12,2 (sa, 1H).

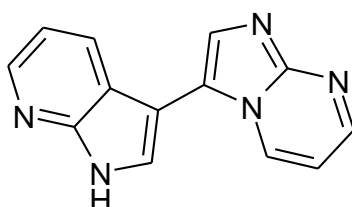
Se elaboran de forma análoga:

- 25 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-indazol ("A2") (con 3-yodo-1H-indazol) (ejemplo de referencia)



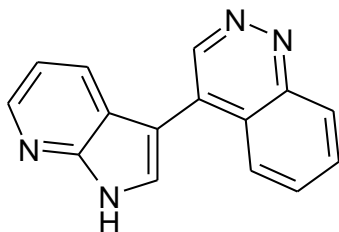
EM(ESI) 235 [M+H]<sup>+</sup>;

30 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina ("A3") (con 3-yodo-imidazo[1,2-a]pirimidina, este se obtiene por reacción de imidazo[1,2-a]pirimidina con N-yodosuccinimida) (ejemplo de referencia)



EM(ESI) 236 [M+H]<sup>+</sup>;

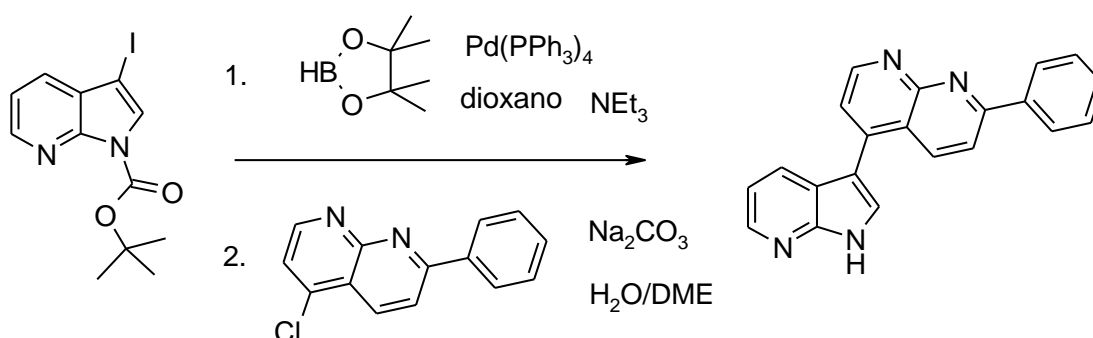
4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-cinnolina ("A4") (con 4-clorocinnolina) (ejemplo de referencia)



EM(ESI) 247 [M+H]<sup>+</sup>;

## 5 Ejemplo 5

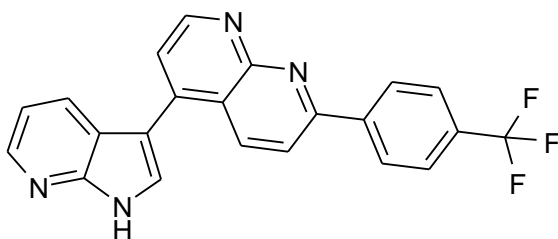
Obtención de 2-fenil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina ("A5") (ejemplo de referencia)



- 10 Un tubo Schlenk se llena sucesivamente bajo nitrógeno con 189 mg (0,55 mmol) de 3-yodo-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo, 9,5 mg (8,2  $\mu$ mol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 2,3 ml de dioxano, 0,23 ml (1,6 mmol) de trietilamina y 80  $\mu$ l (0,55 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente; se añade bajo atmósfera de nitrógeno 1 ml de agua, 175 mg (2,1 mmol) de carbonato de sodio, 22 mg (19  $\mu$ mol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 132 mg (0,55 mmol) de 5-cloro-2-fenil-1,8-naftiridina y 4,6 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se evapora al vacío. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como diluyente: 2-fenil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina ("A5") en forma de cristales amarillentos; EM (ESI): 322 [M+H]<sup>+</sup>;
- 15 RMN-<sup>1</sup>H (d<sup>6</sup>-DMSO, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 12,40 (sa, 1H), 9,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 – 8,32 (m, 3H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,7 Hz, 1H).
- 20

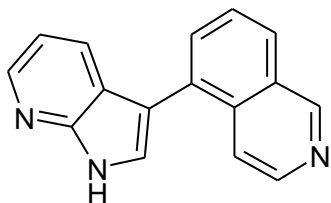
Se elaboran de forma análoga:

- 25 5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-[1,8]naftiridina (con 5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,8-naftiridina) ("A6") (ejemplo de referencia)



EM (EI): 322 [M]<sup>+</sup>;

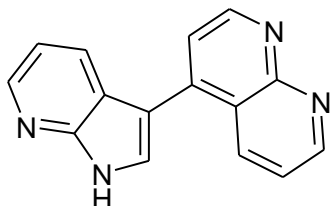
5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina (con 5-bromoisoquinolina) ("A7")



EM (ESI): 246 [M+H]<sup>+</sup>;

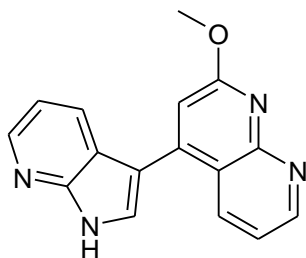
5 RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 12,13 (sa, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 4,6 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 – 7,72 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,5 Hz, 1H);

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (con 4-cloro-1,8-naftiridina) ("A8") (ejemplo de referencia)



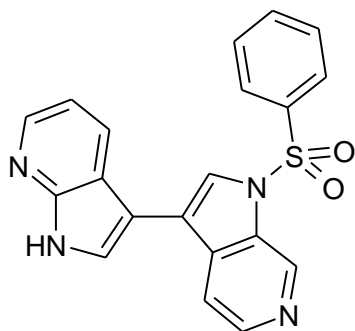
EM (ESI): 247 [M+H]<sup>+</sup>;

10 2-metoxi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,8]naftiridina (con 4-cloro-2-metoxi-1,8-naftiridina, síntesis descrita en el documento WO2000/071524) ("A9") (ejemplo de referencia)



EM (ESI): 277 [M+H]<sup>+</sup>;

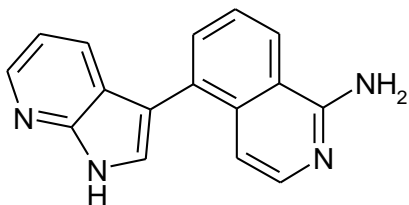
15 1-bencenosulfonil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (con 1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-pirrol[2,3-c]piridina; síntesis descrita en el documento WO2006/052568) ("A10") (ejemplo de referencia)



EM (ESI): 375 [M+H]<sup>+</sup>;

20

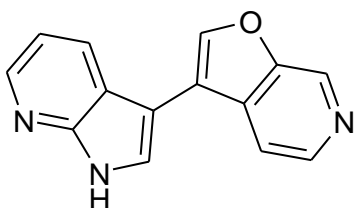
5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolin-1-ilamina (con 5-bromo-isoquinolin-1-ilamina) ("A11")



EM (ESI): 260 [M]<sup>+</sup>;

5 RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 12,07 (sa, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 4,6 Hz, J = 1, 6 Hz, 1H), 7,81 – 7,61 (m, 7H), 7,11 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4, 6 Hz, 1H), 7,0 (dd, J = 6,5 Hz, J = 0,6 Hz, 1H);

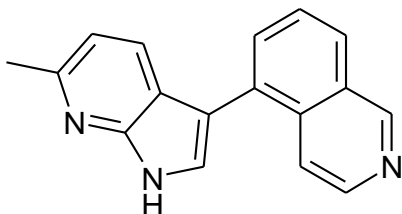
3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-furo[2,3-c]piridina (con 3-bromo-furo[2,3-c]piridina; síntesis descrita en S. Shiotani y col. J. Heterocycl. Chem. 21, 725 [1984]) ("A12") (ejemplo de referencia)



10

;

5-(6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina (a partir de 3-yodo-6-metil-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo) ("A13")

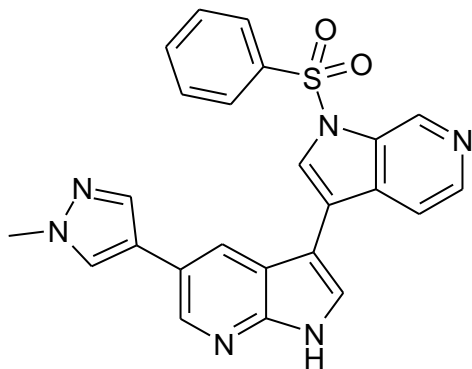


15

;

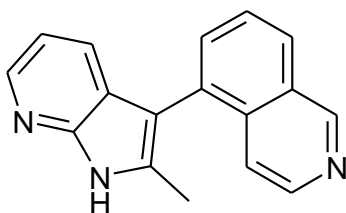
1-bencenosulfonil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol[2,3-c]piridina (a partir de 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo con 1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-pirrol[2,3-c]piridina) ("A14") (ejemplo de referencia)

20



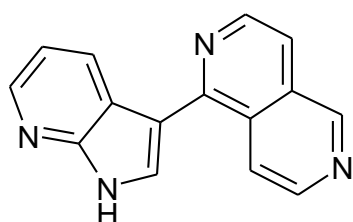
;

5-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina (a partir de 3-yodo-2-metil-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo) ("A15")



;

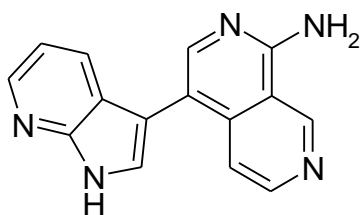
5 1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6]naftiridina (con 1-cloro-[2,6]naftiridina, síntesis descrita en H. J. W. van den Haak y col., J. Heterocycl. Chem. 18, 1349, [1981]) ("A16") (ejemplo de referencia).



EM (ESI) = 247 [M+H]<sup>+</sup>;

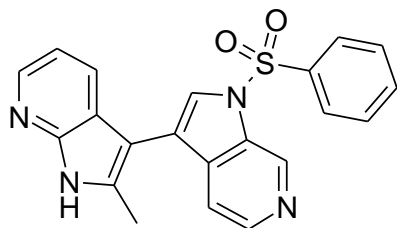
10

4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2,7]naftiridin-1-ilamina ("A24") (ejemplo de referencia)



EM (ESI) = 262 [M+H]<sup>+</sup>;

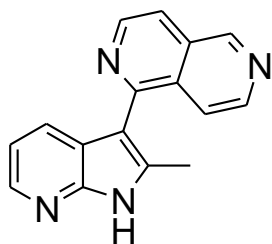
15 1-bencenosulfonil-3-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina ("A27") (ejemplo de referencia)



EM (ESI) = 389 [M+H]<sup>+</sup>;

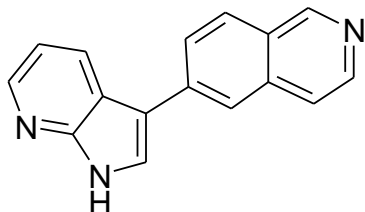
20

1-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6]naftiridina ("A28") (ejemplo de referencia).



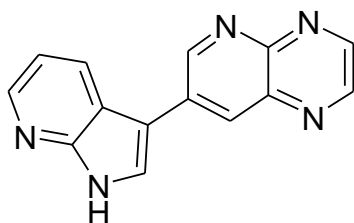
EM (ESI) = 261 [M+H]<sup>+</sup>;

6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina ("A37")



EM (ESI) = 246 [M+H]<sup>+</sup>;

5 7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazina ("A38") (ejemplo de referencia)

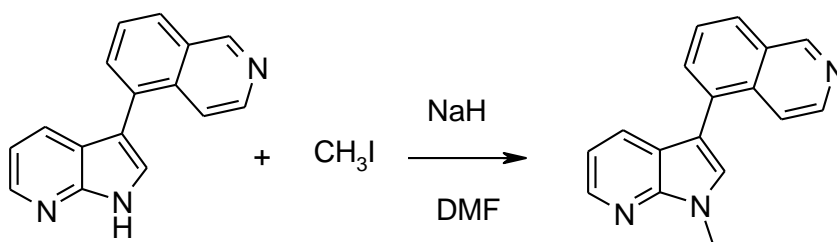


EM (ESI) = 248 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### Ejemplo 6

Obtención de 5-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina ("A17")



15

Una suspensión que se mantiene bajo atmósfera de argón de 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico, (suspensión al 60 % en aceite de parafina) en 1 ml de DMF se mezcla con 53 mg (0,216 mmol) de 5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina y la mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añaden 18 µl (0,65 mmol) de yodometano y la mezcla de reacción se agita 17 horas más a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se mezcla con 0,5 ml de metanol y luego se evapora al vacío. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como diluyente. Se obtiene 5-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina en forma de sólido incoloro; EM (EI): 259 [M]<sup>+</sup>;

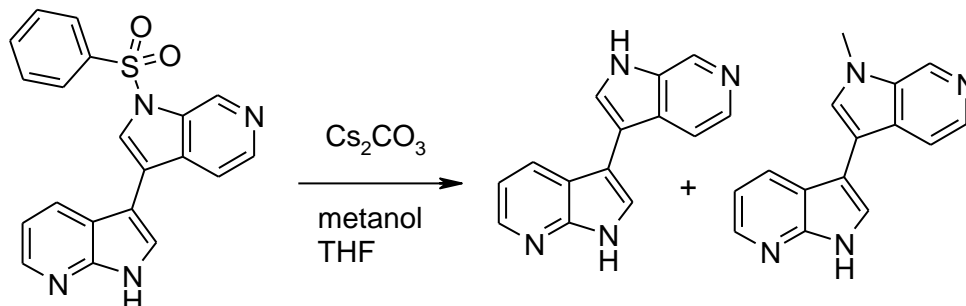
20 RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 9,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 7,9 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

25



Ejemplo de referencia 7

Obtención de 3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina ("A18") (ejemplo de referencia) y 1-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina ("A19") (ejemplo de referencia)

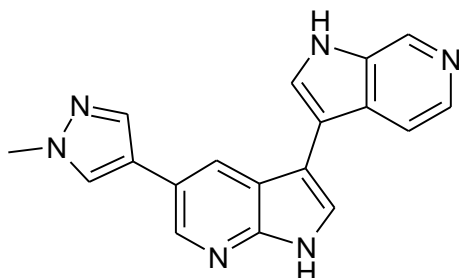


Una solución de 92 mg (0,246 mmol) de 1-bencenosulfonil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina y 261 mg (0,738 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de metanol y 2 ml de THF se agitan 2 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtiene:

3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de cristales incoloros; EM (EI): 234 [M]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 11,99 (sa, 1H), 11,83 (sa, 1H), 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,7 Hz, 1H) ppm;

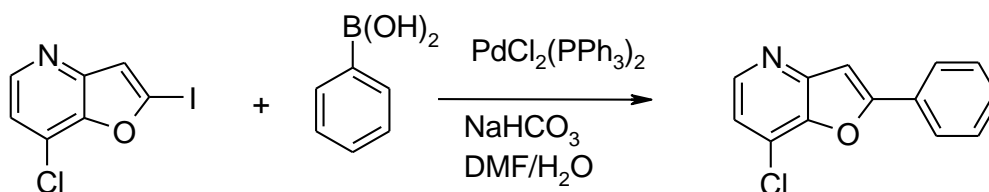
1-metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de cristales incoloros; EM (EI): 248 [M]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 11,82 (sa, 1H), 8,91 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,30 – 8,23 (m, 2H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,6 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,9 Hz, J = 4,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm.

De forma análoga se obtiene a partir de "A14" el compuesto 3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol[2,3-c]piridina ("A20") (ejemplo de referencia)

Ejemplo de referencia 8

Obtención de 2-fenil-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-furo[3,2-b]piridina ("A21") (ejemplo de referencia)

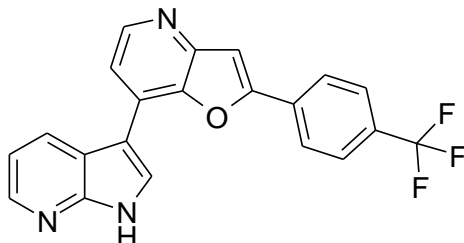
Obtención del compuesto intermedio 7-cloro-2-fenil-furo[3,2-b]piridina de forma análoga al ejemplo 2.



Obtención del compuesto final de forma análoga al ejemplo 5; EM (ESI) = 312 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12,43 (sa, 1H), 8,56 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 4,6 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,0 Hz, J = 4,6 Hz, 1H).

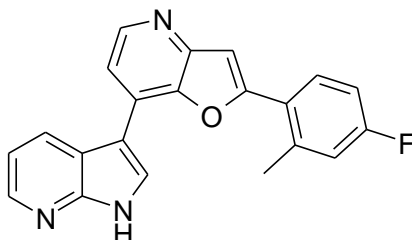
Se obtienen de forma análoga los siguientes compuestos

7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A22") (ejemplo de referencia)



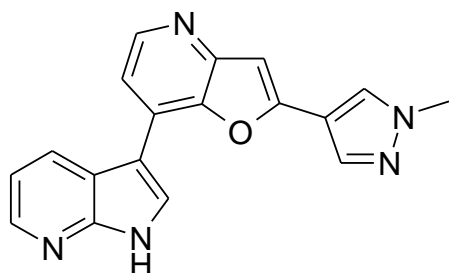
EM (ESI) = 380 [M+H]<sup>+</sup>;

2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-furo[3,2-b]piridina ("A23") (ejemplo de referencia)



EM (ESI) = 344 [M+H]<sup>+</sup>;

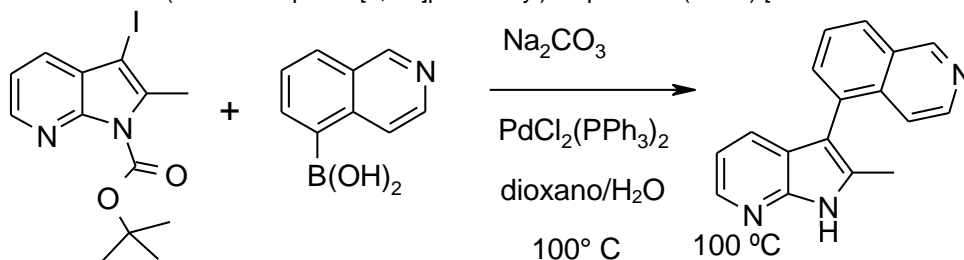
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-furo[3,2-b]piridina ("A36") (ejemplo de referencia)



EM (ESI) = 316 [M+H]<sup>+</sup>;

### Ejemplo 9

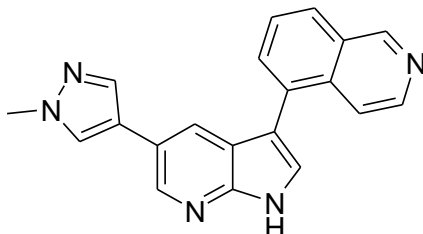
Obtención de 5-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)isoquinolina ("A15") [método de obtención alternativo]



Una mezcla que se mantiene bajo argón de 179 g (0,5 mmol) de 3-yodo-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, 87 mg (0,5 mmol) de ácido isoquinolin-5-borónico, 159 mg (1,5 mmol) de carbonato sódico y 57 mg (0,05 mmol) de aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II)-diclorometano se mezcla con 5 ml de dioxano y 0,5 ml de agua. La mezcla se agita en un recipiente cerrado durante 26 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina en forma de un sólido incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11,91 (sa, 1H), 9,40 (sa, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

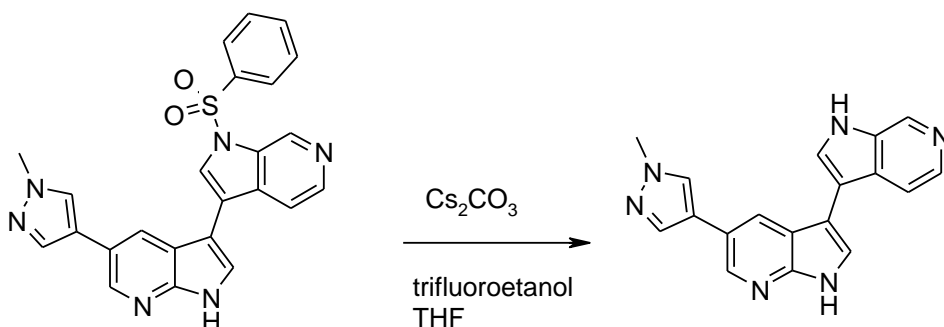
- 5 Se obtiene de forma análoga 5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)isoquinolina ("A25") (ejemplo de referencia)



- 10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,40 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 2H), 7,92 – 7,88 (m, 2H), 7,88 – 7,84 (m, 2H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

#### Ejemplo de referencia 10

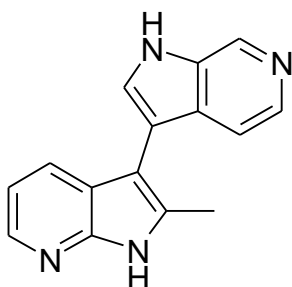
- 15 Obtención de 3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridina ("A20") [método de obtención alternativo] (ejemplo de referencia)



- 20 Una suspensión de 112 mg (0,25 mmol) de 1-benzenosulfonil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridina ("A14") y 261 mg (0,74 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de trifluoroetanol y 2 ml de THF se agita 18 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro.

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11,8 (sa, 1H), 11,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,83 (sa, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

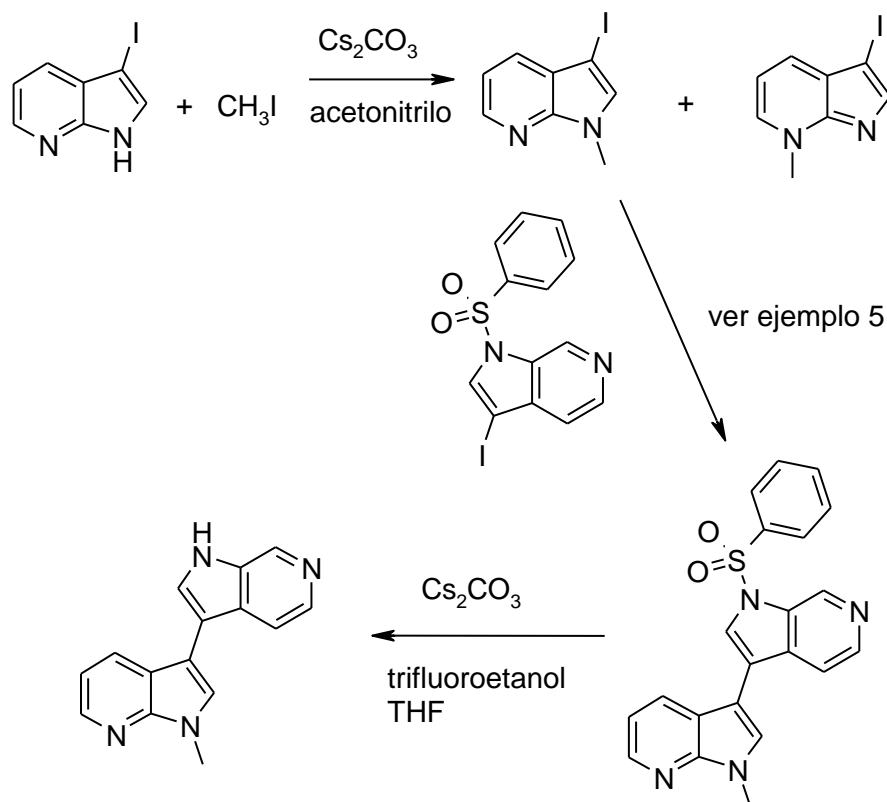
- 30 Se obtiene de forma análoga 3-(2-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridina ("A26") (ejemplo de referencia)



en forma de sólido incoloro; EM (ESI): 249 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 11

Obtención de 3-(1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina ("A29") (ejemplo de referencia)



5

Una solución de 2,44 g (10 mmol) de 3-yodo-1H-pirrollo[2,3-b]piridina en 8 ml de acetonitrilo se mezcla sucesivamente con 3,58 g (11 mmol) de carbonato de cesio y 1,56 g (11 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtienen dos isómeros:

10

3-yodo-1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina en forma de cristales incoloros, RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 8,18 (dd,  $J=4,7$ , 1,5, 1H), 7,54 (dd,  $J=7,9$ , 1,5, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (dd,  $J=7,9$ , 4,7, 1H), 3,74 (s, 3H);

15

3-yodo-7-metil-7H-pirrollo[2,3-b]piridina en forma de un sólido amarillo, RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 8,01 (dd,  $J=7,6$ , 0,8, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (d,  $J=6,1$ , 1H), 6,99 (dd,  $J=7,5$ , 6,2, 1H), 4,35 (s, 3H).

De forma análoga al ejemplo 5 se hace reaccionar la 3-yodo-1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina con 1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-pirrollo[2,3-c]piridina para obtener 1-bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina.

20

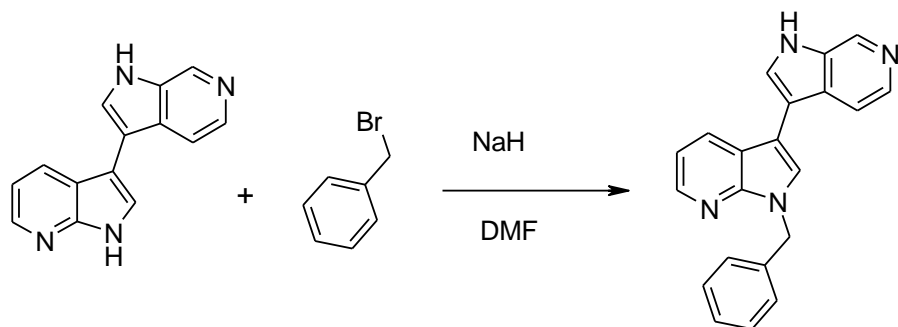
De forma análoga al ejemplo 10 se transforma 1-bencenosulfonil-3-(1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina en 3-(1-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrollo[2,3-c]piridina: cristales incoloros; EM (ESI): 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

25

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,95 (d,  $J=1,0$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J=4,8$  Hz,  $J=1,5$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J=7,8$  Hz,  $J=1,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J=5,8$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J=5,8$  Hz,  $J=1,0$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,38 (dd,  $J=7,8$  Hz,  $J=4,8$  Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 12

Obtención de 3-(1-bencil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina ("A30") (ejemplo de referencia)



5

A una suspensión que se mantiene bajo argón de 20 mg (0,5 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en parafina) en 1 ml de DMF se añaden 60 mg (0,16 mmol) de 3-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina ("A18"). Tras una hora de agitación a temperatura ambiente se añaden 25  $\mu$ l (0,26 mmol) de bromuro de bencilo y la mezcla se agita 19 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte con metanol, a continuación se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3-(1-bencil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridina en forma de un sólido incoloro;

10

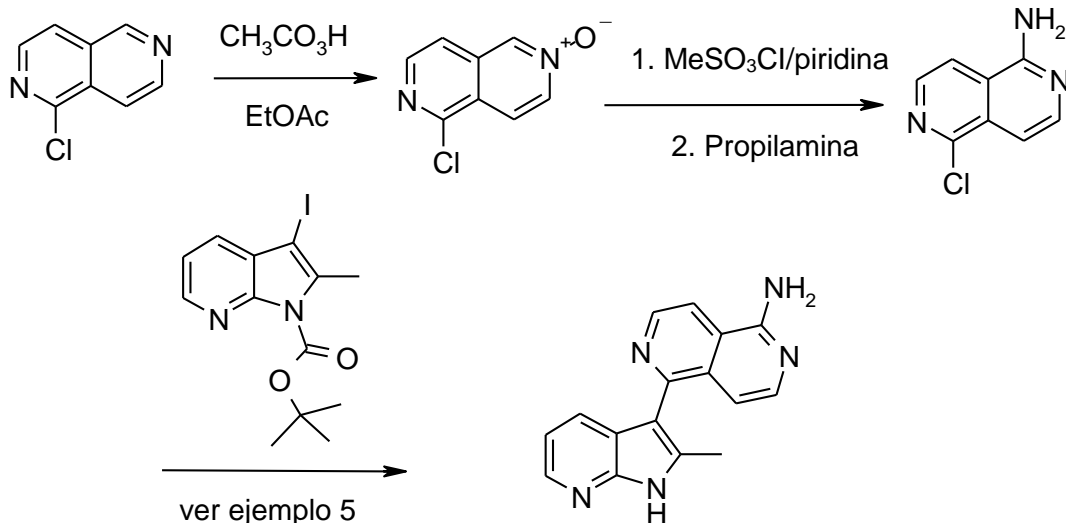
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  [ppm] = 8,74 (s, 1H), 8,31 (dd,  $J$  = 4,8 Hz,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 8,21 (dd,  $J$  = 7,9 Hz,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J$  = 5,7 Hz,  $J$  = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 5H), 7,20 (dd,  $J$  = 7,9 Hz,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H).

15

Ejemplo de referencia 13

Obtención de 5-(2-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6]naftiridin-1-ilamina ("A31") (ejemplo de referencia)

20



A una suspensión de 98,8 g (0,60 mmol) de 1-cloro-[2,6]naftiridina en 500 ml de acetato de etilo se añaden gota a gota bajo agitación 205 ml (1,2 mol) de ácido peracético (aproximadamente al 39 % en ácido acético). La mezcla de reacción se agita durante 19 horas a temperatura ambiente. Para el tratamiento se añade agua y acetato de etilo. Se añade bajo agitación disulfito sódico en diversas porciones hasta que el ensayo de peróxido sea negativo. Entonces se ajusta el valor de pH a 8 con hidróxido sódico acuoso al 35 %. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo se recristaliza a partir de isopropanol: 1-cloro-[2,6]naftiridin-6-óxido en forma de cristales amarillentos; EM (ESI): 181 [M+H]<sup>+</sup>;

25

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9,07 (d,  $J$ =1,6, 1H), 8,41 (d,  $J$ =5,7, 1H), 8,35 (dd,  $J$ =7,3, 1,8, 1H), 8,12 (d,  $J$ =7,3, 1H), 7,78 (d,  $J$ =5,7, 1H).

30

A una solución de 5,42 g (30 mmol) de 1-cloro-[2,6]naftiridin-6-óxido en 60 ml de piridina se añaden lentamente gota a gota 2,79 ml (36 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agita 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden 12,3 ml de propilamina y la mezcla se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla

35

de reacción se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-cloro-

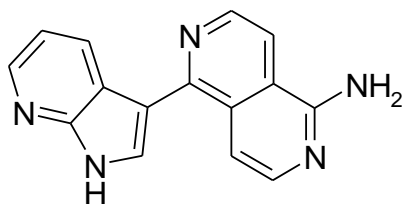
[2,6]naftiridin-1-ilamina en forma de cristales amarillos; EM (ESI): 180  $[M+H]^+$ ;

RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8,34 (d,  $J=5,7$ , 1H), 8,10 (dd,  $J=5,7$ , 1,0, 1H), 8,08 (d,  $J=6,0$ , 1H), 7,29 (s, 2H), 7,12 (dd,  $J=5,9$ , 0,9, 1H).

De forma análoga al ejemplo 5 se hace reaccionar el 3-yodo-2-metil-pirrollo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo con 5-cloro-[2,6]naftiridin-1-ilamina: 5-(2-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6]naftiridin-1-ilamina en forma de cristales ligeramente amarillentos; EM (ESI): 276  $[M+H]^+$ ;

RMN- $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,93 (s, 1H), 8,64 (d,  $J=5,7$ , 1H), 8,19 (dd,  $J=4,7$ , 1,5, 1H), 8,03 (d,  $J=5,7$ , 1H), 7,85 (d,  $J=6,1$ , 1H), 7,57 (dd,  $J=7,8$ , 1,2, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,03 (dd,  $J=7,8$ , 4,7, 1H), 6,75 (d,  $J=6,0$ , 1H), 2,39 (s, 3H).

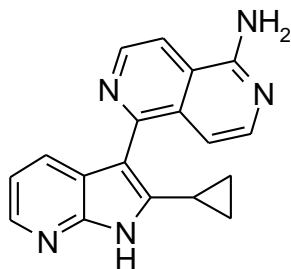
De forma análoga se obtiene 5-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-[2,6]naftiridin-1-ilamina ("A32") (ejemplo de referencia)



EM (ESI): 262  $[M+H]^+$ ;

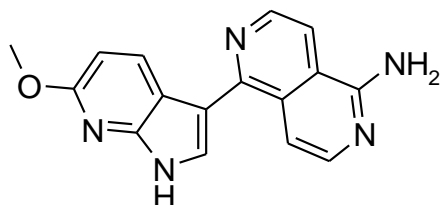
Se obtienen de forma análoga los siguientes compuestos

5-(2-ciclopropil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina ("A41") (ejemplo de referencia)



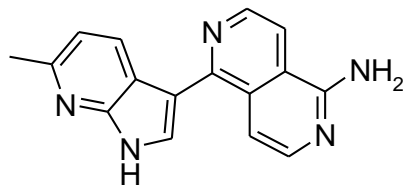
;

5-(6-metoxi-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina ("A42") (ejemplo de referencia)



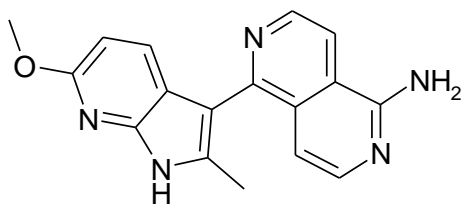
;

5-(6-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina ("A43") (ejemplo de referencia)

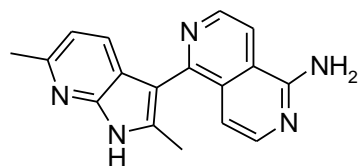


;

5-(6-metoxi-2-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina ("A44") (ejemplo de referencia)

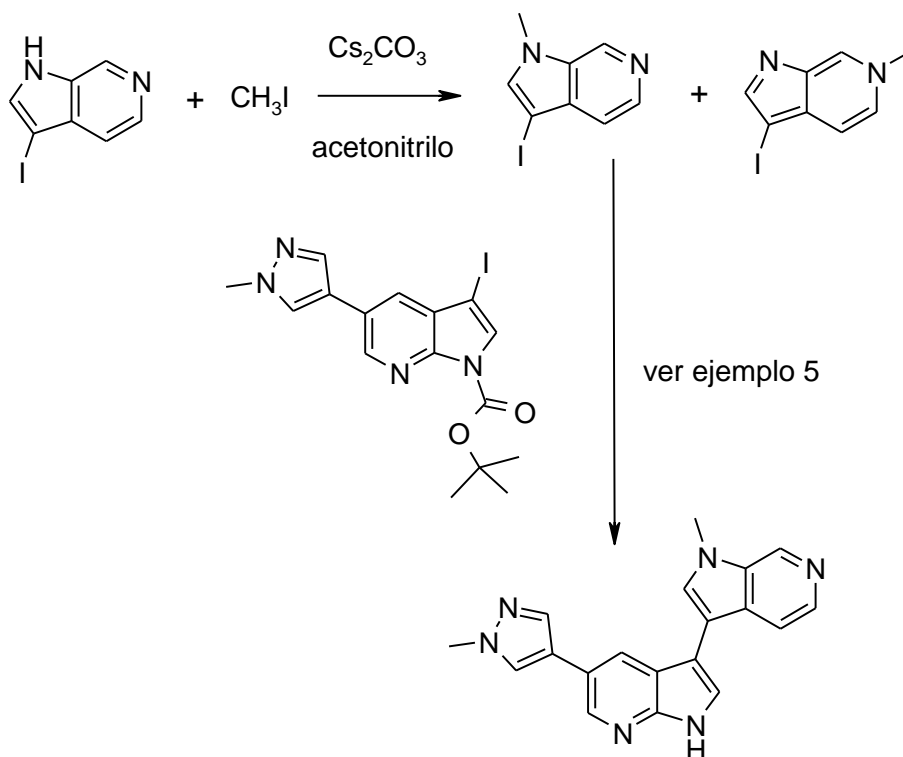


5-(2,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina ("A45") (ejemplo de referencia)



#### Ejemplo de referencia 14

10 Obtención de 1-metil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol[2,3-c]piridina ("A33") (ejemplo de referencia)



15 Una solución de 4,88 g (20 mmol) de 3-yodo-1H-pirrol[2,3-c]piridina en 45 ml de acetonitrilo se mezcla sucesivamente con 7,17 g (22 mmol) de carbonato de cesio y 3,12 g (22 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtienen dos isómeros:

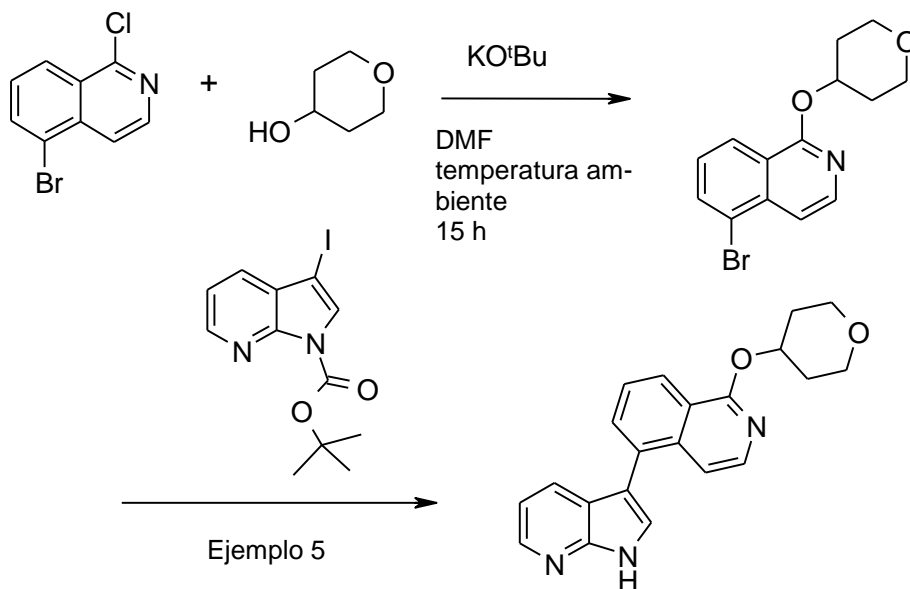
20 3-yodo-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de cristales incoloros,  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]= 8,83 (s, 1H), 8,23 (d, J=5,5, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,24 (dd, J=5,5, 1,0, 1H), 3,93 (s, 3H);

3-yodo-6-metil-6H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de un sólido marrón,  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]= 9,21 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,5, 1H), 7,81 (d, J=6,6, 1H), 4,39 (s, 3H).

De forma análoga al ejemplo 5 se hace reaccionar 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo con 3-yodo-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina: 1-metil-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1H-pirrol[2,3-c]piridina en forma de cristales incoloros; EM (ESI): 319 [M+H]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11,74 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,0, 1H), 8,32 (d, J=1,9, 1H), 8,21 (d, J=5,5, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

### Ejemplo 15

Obtención de 5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-isoquinolina ("A34")

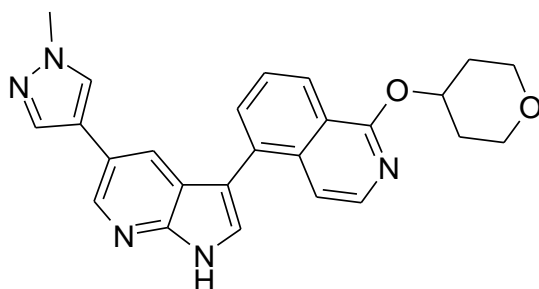


5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-isoquinolina; cristales incoloros; EM (ESI): 346 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 12,05 (s, 1H), 8,31 (dd, J=4,6, 1,5, 1H), 8,25 (d, J=8,3, 1H), 7,95 (d, J=6,1, 1H), 7,82 (dd, J=7,2, 1,1, 1H), 7,77 (dd, J=7,9, 1,1, 1H), 7,75 (d, J=2,6, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,35 (d, J=6,1, 1H), 7,11 (dd, J=7,9, 4,6, 1H), 5,51 (tt, J=8,1, 3,9, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,61 (ddd, J=11,6, 8,7, 3,0, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).

De forma análoga se obtiene

5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-1-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-isoquinolina ("A35") (ejemplo de referencia)



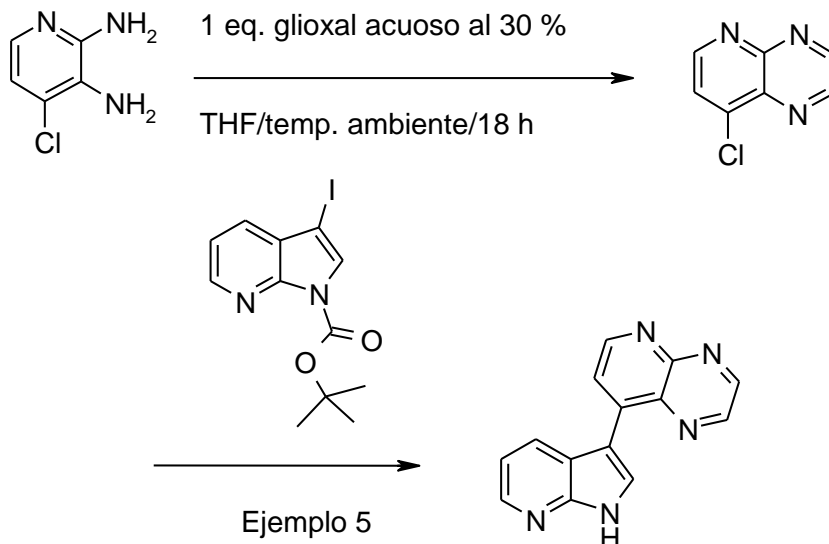
EM (ESI): 426 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo de referencia 16

La obtención de 8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazina ("A39") se realiza de forma análoga al siguiente esquema (ejemplo de referencia)

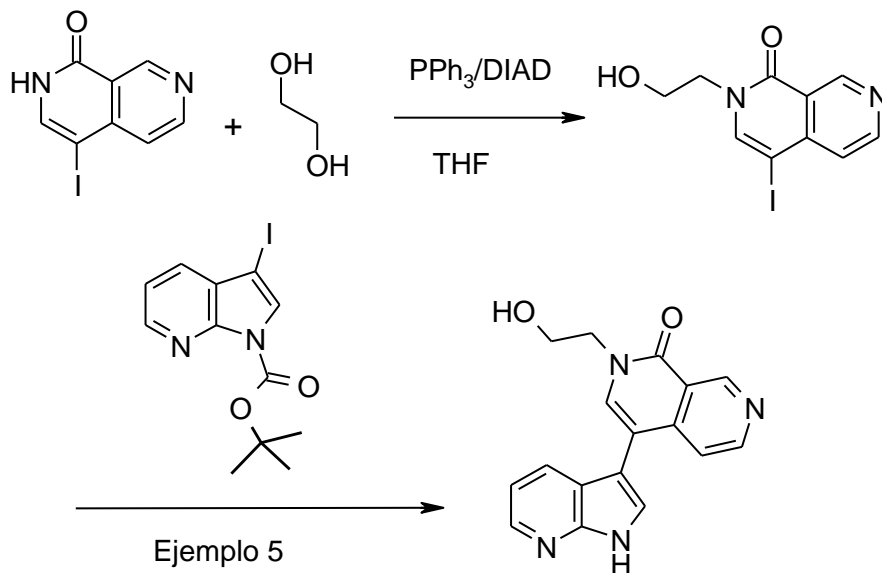
5



Se obtiene 8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirido[2,3-b]pirazina; cristales beige; EM (ESI): 248 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo de referencia 17

Obtención de 2-(2-hidroxi-etil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona ("A40") (ejemplo de referencia)



15

Una suspensión de 2,11 g (7,74 mmol) de 4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona (para la obtención ver A. Zhang y col., J. Comb. Chem. 9, página 916, 2007) y 3,08 g (11,6 mmol) de trifetilfosfina en 30 ml de THF y 2,4 ml (77 mmol) de etano-1,2-diol se mezcla bajo refrigeración externa con hielo con 2,40 ml (11,6 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La solución resultante se agita 3 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separa por aspiración, se lava con terc-butil-metiléter y se seca al vacío: 2-(2-hidroxi-etil)-4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona en forma de sólido incoloro; EM (ESI): 317 [M+H]<sup>+</sup>;

20

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9,28 (d, J=0,6, 1H), 8,84 (d, J=5,6, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (dd, J=5,6, 0,7, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,05 (t, J=5,4, 2H), 3,67 (t, J=5,4, 2H).

De forma análoga al ejemplo 5 se hace reaccionar 3-yodo-2-metil-pirrol[2,3-b]piridin-1-carbonato de terc-butilo con 2-(2-hidroxi-etil)-4-yodo-2H-[2,7]naftiridin-1-ona. Se obtiene 2-(2-hidroxi-etil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2H-[2,7]naftiridin-1-ona en forma de un sólido incoloro; EM (ESI): 307 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Inhibición de PDK1, IKKépsilon, TBK1, TGF-beta

Cl<sub>50</sub> de compuestos según la invención

N.º de compuesto	Cl <sub>50</sub> [PDK1]	Cl <sub>50</sub> [IKKépsilon]	Cl <sub>50</sub> [TBK1]	Cl <sub>50</sub> [TGF-beta]
"A7"		B	B	A
"A11"				B
"A15"				A
"A17"				A

Cl<sub>50</sub>: 0,5 nM - 1 µM = A                      1 µM - 10 µM = B

10 Ensayo de vitalidad / Cl<sub>50</sub> de compuestos según la invención

N.º de compuesto	Cl <sub>50</sub> A2780	Cl <sub>50</sub> HCT 116	
"A7"	B	B	
"A11"	B	B	

Cl<sub>50</sub>: 10 nM - 1 µM = A

1 µM - 10 µM = B

15

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

20 Se ajusta una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo B: Supositorios**

25 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo C: Solución**

30 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

**Ejemplo D: Ungüento**

35 Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Comprimidos**

40 Se prensa de la forma convencional una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato magnésico para formar comprimidos, de tal forma que cada uno de ellos contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

De forma análoga al ejemplo E se presan comprimidos, los cuales a continuación se recubren mediante métodos habituales con sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

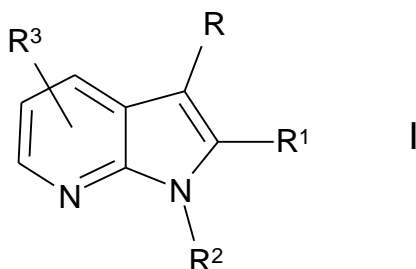
45 Se cargan de la forma habitual 2 kg de principio activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

50 Se filtra en condiciones estériles una solución de 1 kg de un principio activo de la fórmula I en 60 litros de agua bi-destilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



en los que

R representa isoquinolin-1-, -4-, -5- o -6-ilo sustituido o sustituido una o dos veces con R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa H o A',

R<sup>2</sup> representa H, A' o -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

R<sup>3</sup> representa H, A, Hal, CN, OR<sup>6</sup> o N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> representa A, Hal, CN, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cyc, OCyc, OHet', OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar o =O,

R<sup>6</sup> representa H o A',

A representa un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-7 átomos de H por F,

A' representa un alquilo lineal o ramificado de 1-4 átomos de C o Cyc,

Cyc representa un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,

Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y/o S(O)<sub>n</sub>A,

Het representa un heterociclo de uno o dos anillos saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal, A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> y/o S(O)<sub>n</sub>A,

Het' representa un heterociclo saturado de un anillo con 1 o 2 átomos de N, O, y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A y/o =O,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1 o 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto contemplado en la reivindicación 1 en los que

R<sup>2</sup> representa H, bencilo o A',

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto contemplado en la reivindicación 1 o 2 en los que

R<sup>3</sup> representa H o A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 en los que

Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 4 en los que

Het representa un heterociclo aromático de un anillo con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A, preferentemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo o pirazinilo no sustituidos o sustituidos una o dos veces con A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en los que

Het' representa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiraniilo, imidazolidinilo o morfolinilo que pueden estar sustituidos una o dos veces con A y/o =O (oxígeno carbonílico),

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 6 en los que

A representa un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 en los que

R representa isoquinolin-1-, -4-, -5- o -6-ilo no sustituido o sustituido una o dos veces con R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa H o A',

R<sup>2</sup> representa H, bencilo o A',

R<sup>3</sup> representa H o A,

R<sup>5</sup> representa A, Hal, CN, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, OR<sup>6</sup>, OCyc, OHet', N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar o =O,

R<sup>6</sup> representa H o A',

A representa un alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F,

A' representa un alquilo lineal o ramificado de 1-4 átomos de C o Cyc,

Cyc representa un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,

Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A,

Het representa un heterociclo aromático de un anillo con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A,

Het' representa un heterociclo saturado de un anillo con 1 o 2 átomos de N, O, y/o S no sustituido o sustituido una o dos veces con A y/o =O,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1 o 2,

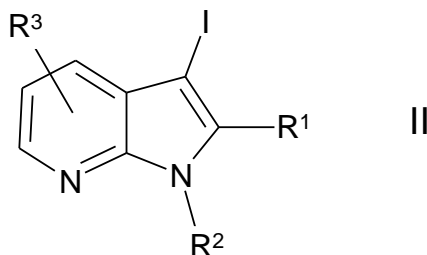
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura
"A7"	5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina
"A11"	5-(1HPirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolin-1-ilamina
"A13"	5-(6-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina
"A15"	5-(2-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina
"A17"	5-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina
"A34"	5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-isoquinolina
"A37"	6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-isoquinolina

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 9, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque en una reacción de Masuda un compuesto de la fórmula II



en el que R¹ y R³ tienen el significado mencionado en la reivindicación 1 y R² representa un grupo protector de aza-indol, se hace reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y el éster pinacólico del ácido borónico que se obtiene como intermedio se hace reaccionar en una reacción de Suzuki

con un compuesto de la fórmula III



en el que X representa Cl, Br o I, y R tiene el significado mencionado en la reivindicación 1,

y/o

se transforma una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

11. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 9 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como, dado el caso, vehículos y/o excipientes.

12. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 9, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de tumores, del crecimiento tumoral, de metástasis tumorales y/o del SIDA.

13. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 9 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables para su uso en el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto elegido entre el grupo formado por 1) un modulador del receptor de los estrógenos, 2) un modulador del receptor de los andrógenos, 3) un modulador del receptor de los retinoides, 4) un citotóxico, 5) un agente antiproliferativo, 6) un inhibidor de la proteína prenil transferasa, 7) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) un inhibidor de la VIH proteasa, 9) un inhibidor de la transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de la angiogénesis.

- 5 14. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones de la 1 a la 9 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables para su uso en el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto elegido entre el grupo formado por 1) un modulador del receptor de los estrógenos, 2) un modulador del receptor de los andrógenos, 3) un modulador del receptor de los retinoides, 4) un citotóxico, 5) un agente antiproliferativo, 6) un inhibidor de la proteína prenil transferasa, 7) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) un inhibidor de la VIH proteasa, 9) un inhibidor de la transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de la angiogénesis.