



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 297 498**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑬ Número de solicitud europea: **04788606 .4**

⑬ Fecha de presentación : **07.09.2004**

⑭ Número de publicación de la solicitud: **1664043**

⑭ Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

⑮ Título: **Composiciones útiles como inhibidores de proteína quinasas.**

⑯ Prioridad: **04.09.2003 US 500199 P**  
**08.12.2003 US 527907 P**

⑰ Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139-4242, US**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **01.05.2008**

⑰ Inventor/es: **Aronov, Alex;**  
**Lauffer, David, J.;**  
**Li, Pan y**  
**Tomlinson, Ronald, C.**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.05.2008**

⑰ Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Composiciones útiles como inhibidores de proteína quinasas.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y procedimientos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

10 **Antecedentes de la invención**

La mejor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades ha ayudado mucho a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Una clase importante de enzimas que han sido el objeto de un 15 estudio exhaustivo son las proteína quinasas.

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una diversidad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. (Véase, Hardie, G. y Hanks, S. *The Protein Kinase Facts Book, I and II*, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se cree que las proteína quinasas han evolucionado desde un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi 20 todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (véase, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.* 1995, 9, 576-596; Knighton y col., *Science* 1991, 253, 407-414; Hiles, 25 y col., *Cell* 1992, 70, 419-429; Kunz y col., *Cell* 1993, 73, 585-596; García-Bustos y col., *EMBO J.* 1994, 13, 2352-2361).

En general, las proteína quinasas median la señalización intracelular realizando una transferencia de fosforilo desde 30 un nucleósido trifosfato a una proteína aceptora implicada en una ruta de señalización. Estos sucesos de fosforilación actúan como comutadores moleculares de activación/inactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos sucesos de fosforilación en última instancia se activan en respuesta a una diversidad 35 de estímulos extracelulares y otros estímulos. Los ejemplos de estos estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas y  $H_2O_2$ ), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

40 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anómalas inducidas por sucesos mediados por proteína quinasas como se ha descrito anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, cáncer y otros trastornos proliferativos. Por consiguiente, en la química médica se ha hecho un esfuerzo sustancial para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

45 El proto-oncogén c-Met codifica la tirosina quinasa asociada al receptor Met. El receptor Met es un complejo dimérico glicosilado de 190 kDa compuesto por una cadena alfa de 50 kDa unida por enlaces disulfuro a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente, mientras que la cadena beta contiene dominios transmembrana y citosólico. Met se sintetiza como un precursor y se escinde proteolíticamente para producir las subunidades alfa y beta maduras. Presenta similitudes estructurales con las semaforinas y las plexinas, una familia de 50 ligando-receptor que está implicada en la interacción célula-célula. El ligando para Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un miembro de la familia del factor de dispersión y tiene alguna homología con el plasminógeno [Longati, P. y col., *Curr. Drug Targets* 2001, 2, 41-55]; Trusolino, L. y Comoglio, P. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2, 289-300].

55 Met interviene en la tumorigénesis y en la metástasis de tumores. Los reordenamientos cromosómicos que forman las fusiones Tpr-met en una línea celular de osteoclastos produjeron receptores Met constitutivamente activos y transformación (Cooper, C.S. y col., *Nature* 1984, 311, 29-33). Se han identificado mutantes de Met que presentan una mayor actividad quinasa tanto en formas hereditarias como en formas esporádicas de carcinoma renal papilar (Schmidt, L. y col., *Nat. Genet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). La 60 expresión de Met junto con su ligando HGF es transformante, tumorigénica y metastásica (Jeffers, M. y col., *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. y col., *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231). Se ha demostrado que HGF/Met inhibe la anoikis, la muerte celular programada (apoptosis) inducida por suspensión, en células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. La resistencia a la anoikis o la supervivencia independiente del anclaje es una marca característica de transformación oncogénica de células epiteliales (Zeng, Q. y col., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 25203-25208).

65 MET se sobreexpresa en un porcentaje significativo de cánceres humanos y se amplifica durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Para investigar si este oncogén es directamente responsable de la adquisición

del fenotipo metastásico, Giordano y col. aprovecharon una versión oncogénica de un solo impacto de MET que podía transformar y conferir propiedades invasivas y metastásicas a células no tumorigénicas, tanto *in vitro* como en ratones desnudos. Encontraron una mutación puntual en el sitio de acoplamiento del transductor de señales de MET que aumentaba la capacidad transformante del oncogén, pero anulaba su potencial metastásico. Concluyeron que el 5 potencial metastásico del oncogén MET se basa en las propiedades de su sitio de acoplamiento multifuncional, y que una sola mutación puntual que afecta a la transducción de señales puede disociar la transformación neoplásica de la metástasis. Giordano, S., y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 13868-13872, 1997.

c-Met está implicado en diversos cánceres, especialmente en el cáncer renal. Se descubrió que la subunidad beta

10 del producto del proto-oncogén c-Met es el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos presente en la superficie celular. También se identificó que el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos es el producto del proto-oncogén c-Met. Bottaro, D. P., y col., Science 251: 802-804, 1991.

15 También se ha establecido el nexo entre c-Met y el cáncer colorrectal. El análisis de la expresión de c-Met durante la progresión de cáncer colorrectal demostró que un 50% de las muestras de carcinoma analizadas expresaban niveles de 5 a 50 veces mayores de transcritos de ARNm de cMet y de la proteína correspondiente en comparación con la mucosa colónica normal adyacente. Además, cuando se comparó con el tumor primario, el 70% de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mostraron sobreexpresión de c-Met. Véase Long y col., Met Receptor Overexpression and Oncogenic Ki-ras Mutation Cooperate to Enhance Tumorigenicity of Colon Cancer Cells *in Vivo*. Mol Cancer Res. 2003 Mar; 1(5):393-401; Fujisaki, y col., CD44 stimulation induces integrin-mediated adhesion of colon cancer cell lines to endothelial cells by up-regulation of integrins and c-Met and activation of integrins. Cancer Res. 1999 Sep 1; 59(17):4427-34; Hiscox y col., Association of the HGF/SF receptor, c-met, with the cell-surface adhesion molecule, E-cadherin, and catenins in human tumor cells. Biochem Biophys Res Commun. 1999 Aug 2; 261(2):406-11; Herynk y col., Activation of c-Met in colorectal carcinoma cells leads to constitutive association of tyrosine-fosforilated beta-catenin. Clin Exp Metastasis. 2003;20(4):291-300; Wielenga y col., Expression of c-Met and heparan-sulfate proteoglycan forms of CD44 in colorectal cancer. Am J Pathol. 2000 Nov;157(5):1563-73; Di Renzo y col., Overexpression and amplification of the Met/HGF receptor gene during the progression of colorectal cancer. Clin. Cancer Res., 1: 147-154, 1995; y Mao, y col., Activation of c-Src by receptor tyrosine kinases in human colon cancer cells with high metastatic potential. Oncogene, 15:3083-3090, 1997.

30 c-Met también está implicado en glioblastoma. Los gliomas malignos de alto grado son los cánceres más comunes del sistema nervioso central. A pesar del tratamiento con resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, la supervivencia media general es <1,5 años, y pocos pacientes sobreviven durante más de 3 años. Una razón común del fallo del tratamiento es su resistencia innata a la radiación y a la quimioterapia.

35 El glioblastoma multiforme es el neoplasma glial más común y más maligno. A pesar de que se usa un tratamiento muy agresivo, estos gliomas malignos están asociados con una esperanza de vida media de sólo 9 meses. La formación y la progresión maligna de los gliomas humanos son procesos complejos e implican mutaciones genéticas, multiploidía cromosómica e influencias epigenéticas aberrantes de múltiples mitógenos y factores angiogénicos.

40 Los gliomas malignos humanos a menudo expresan HGF y cMet, que pueden establecer un ciclo autocrino de significado biológico. La expresión de cMet del glioma se correlaciona con el grado de glioma, y un análisis de muestras de tumores humanos demostró que los gliomas malignos tienen un contenido de HGF 7 veces mayor que los gliomas de bajo grado.

45 Los gliomas representan la forma más común de malignidad primaria en el sistema nervioso central y se encuentran entre los tumores más asociados con anomalías de señalización de HGF-cMet. Múltiples estudios han demostrado que los gliomas humanos a menudo coexpresan HGF y cMet y que los altos niveles de expresión están asociados con la progresión maligna. La transferencia del gen de HGF a líneas celulares de glioma aumenta la tumorigenidad, el crecimiento tumoral y la angiogénesis asociada a los tumores. También se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de HGF-cMet revierte esos fenotipos *in vivo*. Además, se demostró que HGF-cMet puede activar Akt y proteger a las líneas celulares de glioma de la muerte apoptótica, tanto *in vitro* como *in vivo*.

55 Véase Hirose y col., Clinical importance of cMet protein expression in high grade astrocytic tumors. Neurol. Med.-Chir. 38:851-859, 1998; Hirose y col., Immunohistochemical examination of cMet protein expression in astrocytic tumors. Acta Neuropathol. 95: 345-351, 1998; Koochekpour y col., Met and hepatocyte growth factor expression in human gliomas. Cancer Res. 57:5391-5398; Laterra y col., HGF expression enhances human glioblastoma tumorigenicity and growth. Biochem. Biophys. Res. Commun. 235:743-747; Moriyama y col., Concomitant expression of hepatocyte growth factor, HGF activator and cMet genes in human glioma cells *in vitro*. FEBs Lett. 372:78-82, 1995; Nabeshima y col., Expression of cMet correlates with grade of malignancy in human astrocytic tumors: an immunohistochemical study. Histopathology 31:436-443, 1997; Shiota y col., Coexpression of hepatocyte growth factor and its receptor (cMet) in HGL4 glioblastoma cells. Lab. Investig. 53:511-516, 1996; Welch y col., Hepatocyte growth factor and receptor (cMet) in normal and malignant astrocytic cells. Anticancer Res. 19:1635-1640, 1999; Bowers y col., HGF protects against cytotoxic death in human glioblastoma via PI3-K and Akt-dependent pathways. Cancer Res. 60:4277-4283, 2000.

65 Se demostró que el efecto de NK4 (antagonista de HGF) sobre el crecimiento promovido por HGF de un cáncer de mama humano produjo la reducción de la invasividad tumoral y de la motilidad, peso y volumen del tumor.

Además, en el ensayo de invasión *in-vitro* y en el ensayo de migración, tanto HGF como los fibroblastos humanos, que secretan HGF bioactivo, aumentaron la invasividad y migración de las células de cáncer de mama (MDA MB 231). Véase Growth and angiogenesis of human breast cancer in a nude mouse tumour model is reduced by NK4, the HGF antagonist. *Carcinogenesis*, May 9, 2003. Además, ratones transgénicos que tenían cMet activado por mutación 5 desarrollaron un carcinoma mamario metastásico. Estos mismos mutantes de activación pudieron establecer tumores en xenoinjertos NIH 3T3 en ratones desnudos (PNAS, Vol 95, páginas 14417-14422, Nov. 1998).

Los ratones transgénicos que sobreexpresaban cMet en hepatocitos desarrollaron carcinoma hepatocelular (HCC), uno de los tumores humanos en los que previamente se ha implicado a cMet. La inactivación del transgén condujo a 10 la regresión de tumores incluso más avanzados, aparentemente mediada por apoptosis y por el cese de la proliferación celular. Numerosas células estaban proliferando en los tumores hepáticos que se indujeron por cMet. La eliminación del estímulo del hMet transgénico condujo a un rápido cese de la proliferación celular, incluso en las células de malignidades avanzadas (The Journal of Cell Biology, Vol. 153, 2001, p. 1023-1033).

15 La señalización de HGF/Met está implicada en la adhesión y motilidad celular en células normales y juega un papel importante en el crecimiento invasivo que se encuentra en la mayoría de los tejidos, incluyendo el cartílago, hueso, vasos sanguíneos y neuronas (revisado en Comoglio, P.M. y Trusolino, L. J. *Clin. Invest.* 2002, 109, 857-862). Probablemente, la activación disfuncional o una mayor cantidad de Met contribuirá a las interacciones aberrantes célula-célula que llevan a la migración, proliferación y supervivencia de las células que es característica de la metástasis 20 tumoral. La activación de Met induce y mantiene una diversidad de tumores [Wang, R. y col., *J. Cell. Biol.* 2001, 153, 1023-1034; Liang, T. J. y col., *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 2872-2877; Jeffers, M. y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1998, 95, 14417-14422] mientras que la pérdida de Met inhibe el crecimiento y la invasividad de las células tumorales [Jiang, W.G. y col., *Clin. Cancer Res.* 2001, 7, 2555-2562; Abounader, R. y col., *FASEB J.* 2002 16, 108-110]. Se ha visto una mayor expresión de Met/HGF en muchos tumores metastásicos, incluyendo tumores de colon (Fazekas, K. y col., 25 *Clin. Exp. Metastasis* 2000, 18, 639-649), mama (Elliott, B.E. y col., 2002, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 91-102), próstata (Knudsen, B.S. y col., *Urology* 2002, 60, 1113-1117), pulmón (Siegfried, J.M. y col., *Ann. Thorac. Surg.* 1998, 66, 1915-1918) y gástricos (Amemiya, H. y col., *Oncology* 2002, 63, 286-296).

30 También se demostró el papel que juega Met en la metástasis por Giordano, y col. (2002) que presentó pruebas de la comunicación entre el receptor de semaforina 4D (SEMA4D; 601866), la plexina B1 (PLXNB1; 601053) y MET durante el crecimiento invasivo en células epiteliales. La unión de SEMA4D a PLXNB1 estimulaba la actividad tirosina quinasa de MET, dando como resultado la fosforilación en tirosina de los dos receptores. Este efecto no se encontró en células que carecían de expresión de MET. Giordano, S., y col.: The Semaphorin 4D receptor controls invasive growth by coupling with Met. *Nature Cell Biol.* 4: 720-724, 2002.

35 La señalización de HGF-Met también se ha asociado con un mayor riesgo de aterosclerosis (Yamamoto, Y. y col., *J. Hypertens.* 2001, 19, 1975-1979; Morishita, R. y col., *Endocr. J.* 2002, 49, 273-284) y una mayor fibrosis del pulmón (Crestani, B. y col. *Lab. Invest.* 2002, 82, 1015-1022).

40 La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una proteína quinasa de serina/treonina compuesta por isoformas a y b que se codifican por genes distintos [Coghlan y col., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim y Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. La GSK-3 se ha implicado en diversas enfermedades incluyendo la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC tales como trastorno maníaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia de cardiomiocitos [véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/65897; WO 45 00/38675; Kaytor y Orr, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 12, 275-8 (2000); Haq y col., *J. Cell Biol.*, 151, 117-30 (2000); Eldar-Finkelman, *Trends Mol. Med.*, 8, 126-32 (2002)]. Estas enfermedades están asociadas con un funcionamiento anómalo de ciertas rutas de señalización celular en las que participa GSK-3.

50 Se ha descubierto que GSK-3 fosforila y modula la actividad de varias proteínas reguladoras. Éstas incluyen la glucógeno sintasa, que es la enzima limitante de la velocidad necesaria para la síntesis de glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción de genes b-catenina, el factor de iniciación de la traducción eIF-2B, así como la ATP citrato liasa, axina, factor de choque térmico-1, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB y CEPBA. Estas diversas 55 dianas implican a GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular.

En una ruta mediada por GSK-3 que es pertinente para el tratamiento de la diabetes de tipo II, la señalización inducida por insulina conduce a la captación de glucosa por la célula y a la síntesis de glucógeno. GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por insulina en esta ruta. Normalmente, la presencia de insulina produce la inhibición de la fosforilación mediada por GSK-3 y la desactivación de la glucógeno sintasa. La inhibición de GSK-3 aumenta la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa [Klein y col., *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross y col., *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993); y Massillon y col., *Biochem J.* 299, 123-128 (1994); Cohen y Frame, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2, 769-76 (2001)]. Sin embargo, cuando la respuesta a la insulina está alterada en un paciente diabético, la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa no pueden aumentar a pesar de la presencia de niveles relativamente elevados de insulina. Esto conduce a niveles anormalmente elevados 60 de glucosa con efectos agudos y crónicos que finalmente pueden ocasionar enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y ceguera. En estos pacientes, no se puede producir la inhibición normal inducida por insulina de la GSK-3. También se ha notificado que GSK-3 se sobreexpresa en pacientes con diabetes de tipo II [documento WO 00/38675].

## ES 2 297 498 T3

Por lo tanto, los inhibidores terapéuticos de GSK-3 son útiles para tratar a pacientes diabéticos que tienen alterada la respuesta a la insulina.

La apoptosis se ha implicado en la patofisiología de la lesión isquémica cerebral (Li y col., 1997; Choi, y col., 1996;

- 5 Charriaut-Marlangue y col., 1998; Grahm and Chen, 2001; Murphy y col., 1999; Nicotera y col., 1999). Recientes publicaciones indican que la activación de GSK-3 $\beta$  puede estar implicada en mecanismos apoptóticos (Kaytor y Orr, 2002; Culbert y col., 2001). Ciertos estudios en modelos de rata de apoplejía isquémica inducida por oclusión en la arteria cerebral media (MCAO) demostraron que la isquemia va seguida de un aumento de la expresión de GSK-3 $\beta$  (Wang y col., Brain Res, 859, 381-5, 2000; Sasaki y col., Neurol Res, 23, 588-92, 2001). El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) redujo la lesión isquémica cerebral después de una oclusión permanente de la arteria cerebral media (MCAO) en ratas (Fisher y col. 1995; Song y col. 2002). De hecho, los efectos neuroprotectores de FGF demostrados en modelos de isquemia en ratas pueden estar mediados por una inactivación dependiente de PI-3 quinasa/AKT de GSK-3 $\beta$  (Hashimoto y col., 2002). Por lo tanto, la inhibición de GSK-3 $\beta$  después de un suceso isquémico cerebral puede mejorar la lesión isquémica cerebral.

- 10 15 GSK-3 también está implicada en el infarto de miocardio. Véase Jonassen y col., Circ Res, 89:1191, 2001 (The reduction in myocardial infarction by insulin administration at reperfusion is mediated via Akt dependent signaling pathway); Matsui y col., Circulation, 104:330, 2001 (Akt activation preserves cardiac function and prevents cardiomyocyte injury after transient cardiac ischemia *in vivo*); Miao y col., J Mol Cell Cardiol, 32:2397, 2000 (Intracoronary, 20 adenovirus-mediated Akt gene delivery in heart reduced gross infarct size following ischemia-reperfusion injury *in vivo*); y Fujio y col., Circulation y col., 101:660, 2000 (Akt signalling inhibits cardiac myocyte apoptosis *in vitro* and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart).

- 25 La actividad de GSK-3 interviene en el traumatismo craneal. Véase Noshita y col., Neurobiol Dis, 9:294, 2002 (Upregulation of Akt/PI3-kinase pathway may be crucial for cell survival after traumatic brain injury) y Dietrich y col., J Neurotrauma, 13:309, 1996 (Posttraumatic administration of bFGF significantly reduced damaged cortical neurons & total contusion volume in a rat model of traumatic brain injury).

- 30 35 También se sabe que GSK-3 interviene en trastornos psiquiátricos. Véase Eldar-Finkelman, Trends Mol Med, 8:126, 2002; Li y col., Bipolar Disord, 4:137, 2002 (LiCl and Valproic acid, anti-psychotic, mood stabilizing drugs, decrease GSK3 activities and increase beta-catenin) y Lijam y col., Cell, 90:895, 1997 (Dishevelled KO mice showed abnormal social behavior and defective sensorimotor gating. Dishevelled, a cytoplasmic protein involved in WNT pathway, inhibits GSK3beta activities).

- 40 45 Se ha demostrado que la inhibición de GSK3 por litio y ácido valproico induce la remodelación axonal y cambia la conectividad sináptica. Véase Kaytor & Orr, Curr Opin Neurobiol, 12:275, 2002 (Downregulation of GSK3 causes changes in microtubule-associated proteins: tau, MAP1 & 2) y Hall y col., Mol Cell Neurosci, 20:257, 2002 (Lithium and valproic acid induces the formation of growth cone-like structures along the axons).

- 50 55 La actividad de GSK-3 también está asociada con la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia del péptido b-amiloide bien conocido y la formación de marañas neurofibrilares intracelulares. Las marañas neurofibrilares contienen proteína Tau hiperfosforilada, estando fosforilada la proteína Tau en sitios anómalos. Se ha demostrado que la GSK-3 fosforila estos sitios anómalos en células y en modelos animales. Además, se ha demostrado que la inhibición de GSK-3 previene la hiperfosforilación de Tau en las células [Lovestone y col., Curr. Biol., 4, 1077-86 (1994); y Brownlees y col., Neuroreport 8, 3251-55 (1997); Kaytor y Orr, Curr. Opin. Neurobiol., 12, 275-8 (2000)]. En ratones transgénicos que sobreexpresan GSK3, se observó un aumento significativo de la hiperfosforilación de Tau y una morfología anómala de las neuronas [Lucas y col., EMBO J, 20:27-39 (2001)]. La GSK3 activa se acumula en el citoplasma de neuronas pre-enmarañadas, pudiendo producir marañas neurofibrilares en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer [Pei y col., J Neuropathol Exp Neurol, 58, 1010-19 (1999)]. Por lo tanto, la inhibición de GSK-3 ralentiza o detiene la generación de marañas neurofibrilares y, de esta manera, trata o reduce la gravedad de la enfermedad de Alzheimer.

- 60 65 Se han proporcionado pruebas del papel que juega GSK-3 en la enfermedad de Alzheimer *in vitro*. Véase Aplin y col. (1996), J Neurochem 67:699; Sun y col. (2002), Neurosci Lett 321:61 (GSK3b fosforilates cytoplasmic domain of Amyloid Precursor Protein (APP) and GSK3b inhibition reduces Ab40 & Ab42 secretion in APP-transfected cells); Takashima y col. (1998), PNAS 95:9637; Kirschenbaum y col. (2001), J Biol Chem 276:7366 (GSK3b complexes with and phos-phorylates presenilin-1, that is associated con gamma-secretase activity in the synthesis of Ab from APP); Takashima y col. (1998), Neurosci Res 31:317 (Activation of GSK3b by Ab(25-35) enhances fosforilation of tau in hippocampal neurons. This observation provides a link between Ab and neurofibrillary tangles composed of hiperfosforilated tau, another pathological hallmark of AD); Takashima y col. (1993), PNAS 90:7789 (Blockade of GSK3b expression or activity prevents Ab-induced neurodegeneration of cortical and hippocampal primary cultures); Suhara y col. (2003), Neurobiol Aging. 24:437 (Intracellular Ab42 is toxic to endothelial cells by interfering with activation of Akt/GSK-3 $\beta$  signaling-dependent mechanism); De Ferrari y col. (2003) Mol Psychiatry 8:195 (Lithium protects N2A cells & primary hippocampal neurons from Ab fibrils-induced cytotoxicity, & reduced nuclear translocation/destabilization of b-catenin); y Pigino y col., J Neurosci, 23:4499, 2003 (The mutations in Alzheimer's presenilin 1 may deregulate and increase GSK-3 activity, which in turn, impairs axonal transport in neurons. The consequent reductions in axonal transport in affected neurons can ultimately lead to neurodegeneration).

Se han proporcionado pruebas del papel que juega GSK-3 en la enfermedad de Alzheimer *in vivo*. Véase Yamaguchi y col. (1996), Acta Neuropathol 92:232; Pei y col. (1999), J Neuropath Exp Neurol 58:1010 (GSK3b immunoreactivity is elevated in susceptible regions of AD brains); Hernandez y col. (2002), J Neurochem 83:1529 (Transgenic mice with conditional GSK3b overexpression exhibit cognitive deficits similar to those in transgenic APP mouse models of AD); De Ferrari y col. (2003) Mol Psychiatry 8:195 (Chronic lithium treatment rescued neurodegeneration and behavioral impairments (Morris water maze) caused by intrahippocampal injection of Ab fibrils.); McLaurin y col., Nature Med, 8:1263, 2002 (Immunization with Ab in a transgenic model of AD reduces both AD-like neuropathology and the spatial memory impairments); y Phiel y col. (2003) Nature 423:435 (GSK3 regulates amyloid-beta peptide production via direct inhibition of gamma secretase in AD tg mice).

La presenilina-1 y la quinesina-1 también son sustratos de GSK-3 y están relacionadas con otro mecanismo para el papel que juega la GSK-3 en la enfermedad de Alzheimer, como describió recientemente Pigino, G., y col., Journal of Neuroscience (23:4499, 2003). se descubrió que la GSK3 beta fosforila la cadena ligera de la quinesina-1, lo cual ocasiona una liberación de quinesina-1 desde los orgánulos unidos a la membrana, que lleva a una reducción en el transporte axonal anterógrado rápido (Morfini y col., 2002). Los autores sugieren que las mutaciones en PS1 pueden desregular y aumentar la actividad de GSK-3, lo cual a su vez afecta al transporte axonal en las neuronas. Las consiguientes reducciones en el transporte axonal en las neuronas afectadas finalmente conduce a neurodegeneración.

La GSK-3 también está asociada con la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). Véase Williamson y Cleveland, 1999 (Axonal transport is retarded in a very early phase of ALS in mSOD1 mice); Morfini y col., 2002 (GSK3 fosforilates kinesin light chains and inhibit anterograde axonal transport); Warita y col., Apoptosis, 6:345, 2001 (The majority of spinal motor neurons lost the immunoreactivities for both PI3-K and Akt in the early and presymptomatic stage that preceded significant loss of the neurons in this SOD1 tg animal model of ALS); y Sanchez y col., 2001 (The inhibition of PI-3K induces neurite retraction mediated by GSK3 activation).

La actividad de GSK-3 también está asociada a lesiones en la médula espinal y lesiones en nervios periféricos. Se ha demostrado que la inhibición de GSK3 por litio y ácido valproico puede inducir la remodelación axonal y el cambio de conectividad sináptica. Véase Kaytor & Orr, Curr Opin Neurobiol, 12:275, 2002 (Downregulation of GSK3 causes changes in microtubule-associated proteins: tau, MAP1 & 2) y Hall y col., Mol Cell Neurosci, 20:257, 2002 (Lithium and valproic acid induces the formation of growth cone-like structures along the axons). Véase también Grothe y col., Brain Res, 885:172, 2000 (FGF2 stimulate Schwann cell proliferation and inhibit myelination during axonal growth); Grothe y Nikkhah, 2001 (FGF-2 is up regulated in the proximal and distal nerve stumps within 5 hours after nerve crush); y Sanchez y col., 2001 (The inhibition of PI-3K induces neurite retraction mediated by GSK3 activation).

Otro sustrato de GSK-3 es la b-catenina, que se degrada después de la fosforilación por GSK-3. Se han notificado niveles reducidos de b-catenina en pacientes esquizofrénicos y también se han asociado con otras enfermedades relacionadas con un aumento de la muerte de células neuronales [Zhong y col., Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima y col., PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei y col., J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997); y Smith y col., Bio-org. Med. Chem. 11, 635-639 (2001)]. Además, la b-catenina y el Tcf-4 juegan un papel doble en la remodelación vascular por medio de la inhibición de la apoptosis de células del músculo liso vascular y la promoción de la proliferación (Wang y col., Circ Res, 90:340, 2002). Por consiguiente, GSK-3 está asociada con trastornos angiogénicos. Véase también Liu y col., FASEB J, 16:950, 2002 (Activation of GSK3 reduces hepatocyte growth factor, leading to altered endothelial cell barrier function and diminished vascular integrity) y Kim y col., J Biol Chem, 277: 41888, 2002 (GSK3beta activation inhibits angiogenesis *in vivo* using Matrigel plug assay: the inhibition of GSK3beta signaling enhances capillary formation).

Se ha demostrado una asociación entre GSK-3 y la enfermedad de Huntington. Véase Carmichael y col., J Biol Chem., 277:33791, 2002 (GSK3beta inhibition protect cells from poly-glutamine-induced neuronal and non-neuronal cell death via increases in b-catenin and its associated transcriptional pathway).

La sobreexpresión de GSK3 redujo la activación del factor de transcripción-1 del choque térmico y la proteína de choque térmico HSP70 (Bijur y col., J Biol Chem, 275:7583, 2000) que, según se ha demostrado, reducen tanto los agregados de poli-(Q) como la muerte celular en modelos *in vitro* de HD (Wytttenbach y col., Hum Mol Genet, 11:1137, 2002).

Los efectos de la GSK-3 sobre los niveles de FGF-2 y sus receptores están aumentados durante la remielinización cultivos de agregados cerebrales que remielinizan cerebros de ratas. Véase Copelman y col., 2000, Messersmith, y col., 2000; y Hinks y Franklin, 2000. También se descubrió que FGF-2 induce el proceso de extensión por los oligodendrocitos, lo cual implica a FGF en la remielinización (Oh y Yong, 1996; Gogate y col., 1994) y que la terapia con el gen FGF-2 mejora la recuperación de ratones con encefalomielitis alérgica experimental (EAE) (Ruffini, y col., 2001).

La GSK-3 también se ha asociado con el crecimiento del pelo porque se ha demostrado que la señalización de Wnt/beta-catenina juega un papel importante en la morfogénesis y diferenciación del folículo piloso (Kishimoto y col. Genes Dev, 14:1181, 2000; Millar, J Invest Dermatol, 118:216, 2002). Se descubrió que ratones con una sobreexpresión constitutiva de los inhibidores de la señalización de Wnt en la piel no podían desarrollar folículos pilosos. Se requieren señales de Wnt para el desarrollo inicial de folículos pilosos y GSK3 regula constitutivamente las rutas de Wnt por medio de la inhibición de la beta-catenina. (Andl y col., Dev Cell 2:643, 2002). Una señal transitoria de

Wnt proporciona el estímulo inicial crucial para el inicio de un nuevo ciclo de crecimiento del pelo, por medio de la activación de la beta-catenina y la transcripción génica regulada por TCF en precursores del folículo piloso epiteliales (Van Mater y col., *Genes Dev*, 17:1219, 2003).

5 Como la actividad de GSK-3 está asociada con la motilidad del esperma, la inhibición de GSK-3 es útil como anticonceptivo masculino. Se demostró que una reducción en la actividad de GSK3 en el esperma está asociada con el desarrollo de motilidad espermática en epidímos bovinos y de mono (Vijayaraghavan y col., *Biol Reprod*, 54: 709, 1996; Smith y col., *J Androl*, 20:47, 1999). Además, la fosforilación en tirosina y serina/treonina de GSK3 está más elevada en el esperma móvil que en el inmóvil en toros (Vijayaraghavan y col., *Biol Reprod*, 62:1647, 2000). Este efecto también se demostró con esperma humano (Luconi y col., *Human Reprod*, 16:1931, 2001).

10 15 Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas constituida por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK juegan un papel crítico en la señalización de las citoquinas. Los sustratos corriente abajo de la familia de quinasas JAK incluyen el transductor de señales y proteínas activadoras de la transcripción (STAT). La señalización JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunes anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. Se ha revisado la intervención farmacéutica en la ruta JAK/STAT [Frank Mol. Med. 5: 432-456 (1999) & Seidel, y col., *Oncogene* 19: 2645-2656 (2000)].

20 25 JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de manera ubicua, mientras que JAK3 se expresa predominantemente en células hematopoyéticas. JAK3 se une exclusivamente a la cadena gamma (gc) común de los receptores de citoquinas y se activa por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Efectivamente, se ha demostrado que la proliferación y supervivencia de mastocitos murinos inducida por IL-4 e IL-9 depende de la señalización de JAK3 y gc [Suzuki y col., *Blood* 96: 2172-2180 (2000)].

30 35 El entrecruzamiento de los receptores de inmunoglobulina E (Ig) de alta afinidad de mastocitos sensibilizados conduce a una liberación de mediadores proinflamatorios, incluyendo varias citoquinas vasoactivas, que tiene como resultado reacciones de hipersensibilidad agudas alérgicas o inmediatas (tipo I) [Gordon y col., *Nature* 346: 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328: 257-265 (1993)]. Se ha establecido un papel crucial para JAK3 en las respuestas de los mastocitos mediadas por el receptor de IgE *in vitro* e *in vivo* [Malaviya, y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 807-813 (1999)]. Además, también se ha presentado la prevención de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo la anafilaxia, mediada por la activación de los mastocitos a través de la inhibición de JAK3 [Malaviya y col., *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038 (1999)]. La dirección a los mastocitos con inhibidores de JAK3 moduló la desgranulación de mastocitos *in vitro* y previno las reacciones anafilácticas mediadas por receptor de IgE/antígeno *in vivo*.

40 Un reciente estudio describió la dirección satisfactoria de JAK3 para la supresión inmune y la aceptación de aloinjertos. El estudio demostró una supervivencia dependiente de la dosis de aloinjertos de corazón de búfalo en receptores Wistar Furth después de la administración de inhibidores de JAK3, indicando la posibilidad de regular respuestas inmunes indeseadas en la enfermedad de injerto contra huésped [Kirken, *transpl. proc.* 33: 3268-3270 (2001)].

45 La fosforilación de STAT mediada por IL-4 se ha considerado un mecanismo implicado en los primeros y últimos estadios de la artritis reumatoide (RA). La regulación positiva de citoquinas proinflamatorias en sinovio y líquido sinovial en caso de RA es una característica de la enfermedad. Se ha demostrado que la activación mediada por IL-4 de la ruta IL-4/STAT está mediada a través de las quinasas Janus (JAK 1 y 3) y que las quinasas JAK asociadas a IL-4 se expresan en el sinovio de individuos con RA [Muller-Ladner, y col., *J. Immunol.* 164: 3894-3901 (2000)].

50 Las esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS) es un trastorno neurodegenerativo fatal que afecta a aproximadamente un 10% de los pacientes con ALS. Las tasas de supervivencia de ratones FALS aumentaron después del tratamiento con un inhibidor específico de JAK3. Esto confirmó que JAK3 interviene en la FALS [Trieu, y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 267: 22-25 (2000)].

55 60 Las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) se activan, entre otras cosas, por quinasas de la familia JAK. Los resultados de un estudio reciente sugirieron la posibilidad de intervención en la ruta de señalización JAK/STAT por dirección a quinasas de la familia JAK con inhibidores específicos para el tratamiento de leucemia [Sudbeck, y col., *Clin. Cancer Res.* 5: 1569-1582 (1999)]. Se demostró que compuestos específicos para JAK3 inhibían el crecimiento clonogénico de líneas celulares que expresaban JAK3, particularmente DAUDI, RAMOS, LC1; 19, NALM-6, MOLT-3 y HL-60.

65 En modelos animales, proteínas de fusión TEL/JAK2 han inducido trastornos mieloproliferativos y, en líneas celulares hematopoyéticas, la introducción de TEL/JAK2 tuvo como resultado la activación de STAT1, STAT3, STAT5 y crecimiento independiente de citoquinas [Schwaller, y col., *EMBO J.* 17: 5321-5333 (1998)].

65 La inhibición de JAK3 y TYK2 impidió la fosforilación en tirosina de STAT3 e inhibió el crecimiento celular de micosis fungoides, una forma de linfoma cutáneo de células T. Estos resultados implicaron a las quinasas de la familia JAK en la ruta JAK/STAT activada de manera constitutiva que está presente en micosis fungoides [Nielsen, y col.,

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 94: 6764-6769 (1997)]. Análogamente, se demostró que STAT3, STAT5, JAK1 y JAK2 se activaban de manera constitutiva en linfoma de células T de ratón caracterizado inicialmente por una sobreexpresión de LCK, lo cual implicaba adicionalmente a la ruta JAK/STAT en el crecimiento de células anómalas [Yu, y col., J. Immunol. 159: 5206-5210 (1997)]. Además, la activación de STAT3 mediada por IL-6 se bloqueaba por un inhibidor de JAK, conduciendo a la sensibilización de células de mieloma a la apoptosis [Catlett-Falcone, y col., Immunity 10:105-115 (1999)].

Las tirosina quinasas son una clase de enzimas que median las rutas de transducción de señales. Se ha demostrado que la actividad anómala de estas quinasas contribuye a la proliferación celular, carcinogénesis y diferenciación celular. 10 Por lo tanto, los agentes que modulan la actividad de tirosina quinasas son útiles para prevenir y tratar enfermedades proliferativas asociadas con estas enzimas.

Syk es una tirosina quinasa que juega un papel crítico en la activación de eosinófilos y desgranulación de mastocitos mediada por Fc $\epsilon$ RI. Por consiguiente, la quinasa Syk está implicada en diversos trastornos alérgicos, en particular 15 asma. Se ha demostrado que Syk se une a la cadena gamma fosforilada del receptor Fc $\epsilon$ RI a través de dominios SH2 N-terminales y es esencial para la señalización corriente abajo [Taylor y col., Mol. Cell. Biol. 1995, 15, 4149].

La inhibición de la apoptosis de eosinófilos se ha propuesto como mecanismo clave para el desarrollo de eosinofilia sanguínea y tisular en caso de asma. La IL-5 y el GM-CSF están regulados positivamente en caso de asma y se ha 20 propuesto que producen eosinofilia sanguínea y tisular por medio de la inhibición de la apoptosis de los eosinófilos. La inhibición de la apoptosis de los eosinófilos se ha propuesto como mecanismo clave para el desarrollo de eosinofilia sanguínea y tisular en caso de asma. Se ha notificado que la quinasa Syk se requiere para la prevención de la apoptosis de los eosinófilos por citoquinas (usando ácido nucleico antisentido) [Yousefi y col., J. Exp. Med. 1996, 183, 1407].

25 El papel de Syk en la respuesta dependiente e independiente de FcgR en macrófagos derivados de médula ósea se ha determinado usando quimeras de ratón irradiadas reconstituidas con células de hígado fetal de embriones Syk-. Los macrófagos deficientes en Syk eran defectuosos en la fagocitosis inducida por FcgR, pero mostraron fagocitosis normal en respuesta al complemento [Kiefer y col., Mol. Cell. Biol. 1998, 18, 4209]. También se ha notificado que 30 un ácido nucleico antisentido de Syk aerosolizado reprime la expresión de Syk y la liberación del mediador desde los macrófagos [Stenton y col., J. Immunology 2000, 164, 3790].

KDR es un receptor asociado a tirosina quinasa que también se une a VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) Neufeld y col., 1999, FASEB J., 13, 9. La unión de VEGF al receptor KDR conduce a angiogénesis, que es el desarrollo de capilares a partir de vasos sanguíneos preexistentes. Se han encontrado altos niveles de VEGF en 35 diversos cánceres, produciendo angiogénesis tumoral y permitiendo el rápido crecimiento de células cancerosas. Por lo tanto, la supresión de la actividad de VEGF es una manera de inhibir el crecimiento de tumores, y se ha demostrado que esto puede conseguirse por medio de la inhibición de la tirosina quinasa del receptor KDR. Por ejemplo, SU5416 es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa y, según se publicó, también reprime la vascularización tumoral y el crecimiento de múltiples tumores.

40 Fong y col., 1999, Cancer Res. 59, 99. También se ha informado sobre otros inhibidores de la tirosina quinasa de KDR para el tratamiento de cánceres (documentos WO 98/54093, WO 99/16755 y WO 00/12089).

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse por medio de estos inhibidores incluyen cáncer cerebral, cáncer del 45 tracto genitourinario, cáncer del sistema linfático, cáncer de estómago, cáncer de la laringe, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, sarcoma de Kaposi y leucemia. Otras enfermedades y afecciones asociadas con una actividad tirosina quinasa anómala incluyen enfermedad vascular, enfermedades autoinmunes, afecciones oftálmicas y enfermedades inflamatorias.

50 Una familia de tirosina quinasas asociadas a receptores de tipo III incluyendo Flt3, c-Kit, receptor de PDGF y c-Fms, juega un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas. [Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333 y Reilly, JT, British Journal of Haematology, 2002, 116, 744-757]. Flt-3 y c-Kit regulan el mantenimiento de reservas de células madre/progenitoras tempranas así como el desarrollo de células linfoides y mieloides maduras [Lyman, S, Jacobsen, S, Blood, 1998, 91, 1101-1134]. 55 Los dos receptores contienen un dominio quinasa intrínseco que se activa tras la dimerización mediada por ligando de los receptores. Después de la activación, el dominio quinasa induce la autofosforilación del receptor así como la fosforilación de diversas proteínas citoplásmicas que ayudan a propagar la señal de activación que conduce al crecimiento, diferenciación y supervivencia. Algunos de los reguladores corriente abajo de la señalización de receptores Flt-3 y c-Kit incluyen quinasas relacionadas con PLC $\gamma$ , PI3-quinasa, Grb-2, SHIP y Src [Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333]. Se ha demostrado que las dos tirosina quinasas asociadas a receptores juegan un papel en una diversidad de de malignidades hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Se han implicado mutaciones que inducen activación independiente de ligando de Flt-3 y c-Kit en caso de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), mastocitosis y tumor estromático gastrointestinal (GIST). Estas mutaciones incluyen cambios de un solo aminoácido en el dominio quinasa o duplicaciones internas en tandem, mutaciones puntuales o delecciones en fase de 60 la región de los receptores próxima a la membrana. Además de activar las mutaciones, la estimulación dependiente de ligando (autocrina o paracrina) de Flt-3 o c-Kit de tipo silvestre sobreexpresada puede contribuir al fenotipo maligno [Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333].

c-fms codifica el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF-1R) que se expresa predominantemente en el linaje de monocitos/macrófagos [Dai, XM y col., Blood, 2002, 99, 111-120]. MCSF-1R y su ligando regulan el crecimiento y la diferenciación del linaje de macrófagos. Al igual que los otros miembros de la familia, MCSF-1R contiene un dominio quinasa intrínseco que se activa tras la dimerización del receptor inducida por el ligando. MCSF-1R también se expresa en células no hematopoyéticas incluyendo células epiteliales de glándula mamaria y neuronas. Las mutaciones en este receptor pueden estar asociadas a leucemias mieloides y su expresión se correlaciona con carcinomas metastásicos de mama, ovario y endometriales [Reilly, JT, British Journal of Haematology, 2002, 116, 744-757 y Kacinski, BM, Mol. Reprod and Devel., 1997, 46, 71-74]. Otra indicación posible para los antagonistas de MCSF-1R es la osteoporosis [Teitelbaum, S, Science 2000, 289, 1504-1508].

10 Aurora-2 es una proteína quinasa de serina/treonina que se ha implicado en cánceres humanos, tales como tumores de colon, mama y otros tumores sólidos. Esta quinasa está implicada en sucesos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-2 interviene en el control de la segregación precisa de cromosomas durante la mitosis. Una mala regulación del ciclo celular puede llevar a la proliferación celular y otras anomalías. Se 15 ha descubierto que en tejido canceroso de colon humano se sobreexpresa la proteína aurora-2 [Bischoff y col., EMBO J., 17, 3052-3065 (1998); Schumacher y col., J. Cell Biol., 143, 1635-1646 (1998); Kimura y col., J. Biol. Chem., 272, 13766-13771 (1997)].

20 La quinasa 1 activada por el factor de crecimiento de transformación beta (TGF-beta) (TAK-1) es una quinasa de serina-treonina dependiente de ubiquitina de 67 kDa que funciona como una quinasa quinasa de proteína activada por mitógeno (MAP) (MAPKKK o MEKK) (Wang, C., y col., Nature 2001, 412, 346 - 351).

25 Originalmente descrita como una quinasa estimulada por miembros de la superfamilia de TGF-beta (Yamaguchi K. y col., Science 1995, 270, 2008-2011), se sabe que la TAK-1 también funciona en la señalización de numerosos moduladores celulares incluyendo citoquinas proinflamatorias. TAK-1 es crítica para la señalización a partir de ligandos IL-1beta/TLR (Holtmann H, y col., J. Biol. Chem. 2001, 276, 3508-3516; Jiang Z, y col., J. Biol. Chem. 2003, 278, 16713-16719) y TNF-alfa (Takaesu G, y col., J. Mol. Biol. 2003, 326, 105-115). Además, TAK-1 interviene en la señalización de IL-18 (Wald, D., y col., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 3747-3754), RANKL (Mizukami J., y col., Mol. Cell. Biol. 2002, 22, 992-1000) y ceramida (Shirakabe K., y col., J. Biol. Chem. 1997, 272, 8141-8144).

30 A través de la interacción con receptores de la superficie celular correspondientes, estos ligandos estimulan a TAK-1 para que libere señales a una diversidad de rutas tales como IKK/NFkappaB, JNK y p38, que son reguladores importantes de procesos celulares incluyendo la apoptosis (Edlund S., y col., Mol Biol Cell. 2003, 14, 529-544), la differentiation (Suzawa, M. y col., Nat Cell Biol 2003, 5, 224-230) y la progresión del ciclo celular (Bradham CA, y col., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 281, G1279-89).

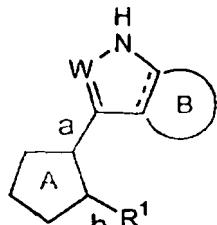
40 La modificación de las rutas de señalización puede alterar procesos celulares y contribuir a enfermedades. Debido a su papel central en la señalización desde numerosos receptores de la superficie celular, TAK-1 puede ser una diana terapéutica importante para una diversidad de enfermedades. Las citoquinas IL-1 beta y TNF alfa son mediadores importantes de la inflamación en artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias (Maini RN. y Taylor PC. Ann. Rev. Med. 2000, 51, 207-229). TAK-1 puede ser importante en la regulación de respuestas celulares relevantes para enfermedades en estos casos (Hammaker DR, y col. J. Immunol. 2004, 172, 1612-1618). TAK-1 afecta a las respuestas fibróticas celulares (Ono K., y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003, 307, 332-337). También puede intervenir en la insuficiencia cardiaca (Zhang, D., Nat. Med. 2000, 6, 556-563), osteoporosis (Mizukami J, y col., Mol. Cell. Biol. 2002, 22, 992-1000) y la supervivencia de células de carcinoma hepatocelular (Arsura M, y col. Oncogene 2003, 22, 412-425). La señalización de TAK-1 puede afectar a la extensión de las neuritas (Yanagisawa M., y col. Genes Cells. 2001, 6, 1091-1099) y está implicada en el control de la adipogénesis (Suzawa M., y col. Nat. Cell. Biol. 2003, 5, 224-230) y la diferenciación de cardiomiositos (Monzen K., y col. J. Cell. Biol. 2001, 153(4), 687-698).

50 Como resultado de la importancia biológica de las proteína quinasas, actualmente hay interés en inhibidores de proteína quinasas terapéuticamente eficaces. Por consiguiente, sigue existiendo una gran necesidad de desarrollar inhibidores de proteína quinasas que sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones asociadas con la activación de proteína quinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora o TAK-1, particularmente dados los tratamientos inadecuados disponibles actualmente para la mayoría de los trastornos en los que está implicada su activación.

## Sumario de la invención

60 Actualmente, se ha descubierto que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de proteína quinasas. En ciertas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de proteína quinasas c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora o TAK-1. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

5



10

I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde W, el Anillo A, el Anillo B y R<sup>1</sup> son como se definen a continuación. Los enlaces a y b están marcados en la Fórmula I para definir la orientación del Anillo A. El enlace a es en enlace entre el Anillo A y el anillo bicíclico, incluyendo el Anillo B. El enlace b es en enlace entre el Anillo A y R<sup>1</sup>. Los enlaces a y b también están marcados en los ejemplos del Anillo A mostrados en la siguiente sección. Todas las fórmulas y compuestos en la presente memoria descriptiva siguen las orientaciones que se indican a continuación por estos enlaces.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, pero sin limitación, cáncer y otros trastornos proliferativos.

Los compuestos proporcionados por estas invención también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; para el estudio de las rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales quinasas; y para la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

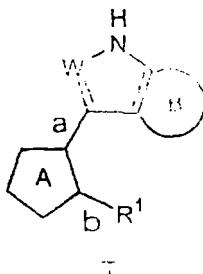
### Descripción detallada de la invención

#### 1. Descripción General de Compuestos de la Invención

30

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:

35



40

II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es CH o N, donde el H está opcionalmente reemplazado por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o NH<sub>2</sub>; el Anillo B es un anillo arilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 nitrógenos; R<sup>1</sup> es un anillo fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido;

50

donde dicho sustituyente opcional del Anillo B o R<sup>1</sup> se selecciona entre 1-3 grupos R<sup>3</sup>, donde cada R<sup>3</sup> es, independientemente, oxo, halógeno, -B(OH)<sub>2</sub>, -R°, -OR°, -SR°, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con R°, fenilo opcionalmente sustituido con R°, -O(fenilo) opcionalmente sustituido con R°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido con R°, -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido con R°, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NHR°, -N(R°)<sub>2</sub>, -NR°C(O)R°, -NR°C(S)R°, -NR°C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -NR°C(S)N(R°)<sub>2</sub>, -NR°CO<sub>2</sub>R°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -NR°NR°CO<sub>2</sub>R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R°, -CO<sub>2</sub>R°, -C(O)R°, -C(S)R°, -C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -C(S)N(R°)<sub>2</sub>, -OC(O)R°, -C(O)N(OR°)R°, -C(NOR°)R°, -S(O)<sub>2</sub>R°, -S(O)<sub>3</sub>R°, -SO<sub>2</sub>N(R°)<sub>2</sub>, -S(O)R°, -NR°SO<sub>2</sub>N(R°)<sub>2</sub>, -NR°SO<sub>2</sub>R°, -N(OR°)R°, -C(=NH)-N(R°)<sub>2</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R°; donde cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-10 miembros, fenilo, -O(fenilo), -CH<sub>2</sub>(fenilo), anillo heterocíclico de 5 miembros, donde cada R° está opcionalmente sustituido con J,

donde J es arilo, fenilo, heteroarilo, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)fenilo, halógeno, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), o dos R° se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde cada grupo de J está opcionalmente sustituido con J', donde J' es NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)fenilo, halógeno, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos J' está opcionalmente sustituido con un grupo alifático C<sub>1-4</sub>, halógeno, donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> de J' está sin sustituir;

donde cada grupo alifático o heteroalifático o anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con  $R^3$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2$ (alquilo),  $=NNHSO_2$ (alquilo) o  $=NR^*$ , donde cada  $R^*$  se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, donde los 10 sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de  $R^*$  se seleccionan entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, heteroarilo, arilo,  $NH_2$ ,  $NHSO_2R^*$ ,  $NH$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alifático  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, halógeno, alifático  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $CO$ (anillo heterocíclico de 5-6 miembros),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $O$ (halo alifático  $C_{1-4}$ ) o halo (alifático  $C_{1-4}$ ), donde cada uno de los grupos alifáticos  $C_{1-4}$  mencionados anteriormente de  $R^*$  está sin sustituir;

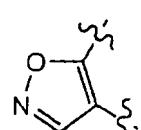
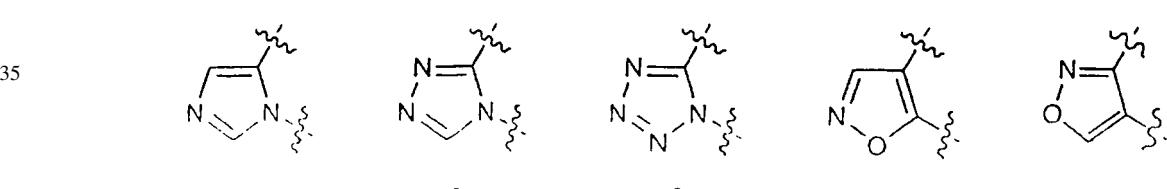
15 donde cada nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con -(alifático C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>;

20 donde  $R^+$  es hidrógeno, un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,  $-O$  (fenilo) opcionalmente sustituido,  $-CH_2$ (fenilo) opcionalmente sustituido,  $-(CH_2)_{1-2}$ (fenilo) opcionalmente sustituido;  $-CH=CH$ (fenilo) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-6 miembros, sin sustituir, que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo fenilo de  $R^+$  se seleccionan entre  $NH_2$ ,  $NH$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $N$  (alifático  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, halógeno, alifático  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $O$ (halo alifático  $C_{1-4}$ ) o  $halo$ (alifático  $C_{1-4}$ ), donde cada uno de los grupos alifáticos  $C_{1-4}$  anteriores de  $R^+$  está sin sustituir, o

25

dos R<sup>+</sup> se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

<sup>30</sup> El Anillo A es un anillo originalmente sustituido seleccionado entre:



donde dicho sustituyente opcional del Anillo A se selecciona entre -OH, -NH<sub>2</sub> o -CH<sub>3</sub>.

Si el Anillo B es un anillo de 6 miembros que no tiene heteroátomos (es decir, no es un anillo fenilo), puede formar un anillo benzo condensado. En una realización de esta invención, si el Anillo A es (b) (d) o (e), entonces el Anillo B no es un anillo de 6 miembros que no tiene heteroátomos (es decir, no es un anillo fenilo) y por lo tanto no forma un anillo benzo condensado. En otra realización, si el Anillo A es (b) (d), o (e), entonces el Anillo B es un anillo píridilo (es decir, el Anillo B y el anillo condensado con él forman un azaíndol). En una forma preferida de esta realización, los átomos de nitrógeno de estos azaíndoles están orientados como en un 7-azaíndol (véase, por ejemplo, el compuesto 1).

En otra realización de esta invención, si el Anillo A es (b), entonces el Anillo A no está sustituido con -SR°.

## 2. Compuestos y Definiciones

65 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos de forma general anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en este documento. Como se usan en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de esta invención, los elementos

químicos se definen de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>a</sup> Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y en “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5<sup>a</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley y Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos completos se incorporan en este documento como referencia.

Como se describe en este documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado de forma general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión “opcionalmente sustituido” se usa de forma intercambiable con la expresión “sustituido o sin sustituir”. En general, el término “sustituido”, esté o no precedido por el término “opcionalmente”, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es aquél que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones reactivas, durante al menos una semana.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este documento “carbociclo”, “cicloalifático” o “cicloalquilo”), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o a un hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula, donde cualquier anillo individual de dicho sistema de anillos bicíclicos tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo lineales o ramificados, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquilo)alquenilo.

El término “heterociclo”, “heterociclico”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico”, como se usa en este documento, se refiere a sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclo”, “heterociclico”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene de tres a catorce miembros de anillo donde uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

El término “heteroátomo” se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, como se usa en este documento, se refiere a que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxi” o “tioalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“tioalquilo”).

Las expresiones “haloalquilo”, “haloalquenilo” y “haloalcoxi” se refieren a alquilo, alquenilo o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse de forma intercambiable con el término “anillo arilo”. El término “arilo” también se refiere a sistemas de anillos heteroarilo como se definen a continuación en este documento.

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce

## ES 2 297 498 T3

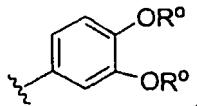
miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “heteroarilo” puede usarse de forma intercambiable con el término “anillo heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

- 5 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo, heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre oxo; halógeno; -B(OH)<sub>2</sub>; -R<sup>o</sup>; -OR<sup>o</sup>; -SR<sup>o</sup>; arilo; heteroarilo; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>); anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros; fenilo opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -O(fenilo) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -NHR<sup>o</sup>; -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>C(S)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(O)C(O)R<sup>o</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(O)R<sup>o</sup>; -C(S)R<sup>o</sup>; -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -C(S)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sup>o</sup>; -C(O)N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(NO-R<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -S(O)<sub>3</sub>R<sup>o</sup>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -S(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(=NH)-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R<sup>o</sup>;
- 10 15 donde cada aparición independiente de R<sup>o</sup> se selecciona entre hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido, fenilo, -O(fenilo) o -CH<sub>2</sub>(fenilo), un -O(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido, un -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido o un -CH<sub>2</sub>(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido; o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>o</sup>, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que cada grupo R<sup>o</sup> está unido, forman un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 20 25 Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R<sup>o</sup> se seleccionan entre arilo, fenilo, heteroarilo, NH<sub>2</sub>, NH (alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)fenilo, halógeno, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, un -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R<sup>o</sup> está sin sustituir.
- 30 35 Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre los indicados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen adicionalmente los siguientes: =O, =S, =NNHR\*, =NN(R\*)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo), anillo heterocíclico, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, NHR\*, N(R\*)<sub>2</sub>, CO(anillo heterocíclico), R\*, NHSO<sub>2</sub>R\* o =NR\*, donde cada R\* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.
- 40 45 Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R\* se seleccionan entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, heteroarilo, arilo, NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R\*, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O (alifático C<sub>1-4</sub>), CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R\* está sin sustituir.
- 50 55 Los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre -(alifático C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>; donde R<sup>+</sup> es hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(fenilo) opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido; -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-6 miembros, sin sustituir, que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R<sup>+</sup>, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que cada grupo R<sup>+</sup> está unido, forman un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 60 65 Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo fenilo de R<sup>+</sup> se seleccionan entre NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R<sup>+</sup> está sin sustituir.
- El término “cadena alquilideno” se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y que tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula.

Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R<sup>o</sup> (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable definida de forma similar en este documento), se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos apariciones independientes de R<sup>o</sup> (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable definida de forma similar en este documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que cada variable está unida incluyen,

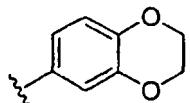
pero sin limitación, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable definida de forma similar en este documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R°)<sub>2</sub>, donde las dos apariciones de R° se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable definida de forma similar en este documento) que están unidas a átomos diferentes y se toman junto con esos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR°

10



15 estas dos apariciones de R° se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidas para formar un anillo condensado de 6 miembros que contiene oxígeno:

20



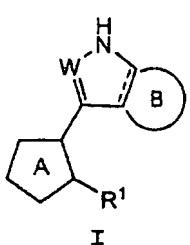
25 Se apreciará que puede formarse una diversidad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R° (o R<sup>+</sup>, o cualquier otra variable definida de forma similar en este documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que cada variable está unida y que los ejemplos indicados anteriormente no pretenden ser limitantes.

30 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R S para cada centro asimétrico, isómeros con dobles enlaces (Z) (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir compuestos que se diferencian únicamente por 35 la presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente invención con la excepción del reemplazo del hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

#### 40 3. Descripción de Compuestos Ejemplares

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:

45



50

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es CH, CNH<sub>2</sub> o N;

60 el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, -OH, -OR°, -NHR°, N(R°)2, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -COO(alifático C<sub>1-4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), arilo, heteroarilo y R°, donde cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido, fenilo, -O (fenilo), -CH<sub>2</sub>(fenilo), un -O(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido o un -CH<sub>2</sub>(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido; donde los grupos alifáticos de R° están opcionalmente sustituidos 65 con NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o haloalifático C<sub>1-4</sub>, donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R° está sin sustituir, o

dos R° se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 donde cada grupo alifático o heteroalifático o anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con =O, =S, =NNHR\*, =NN(R\*)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo), anillo heterocíclico, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, NHR\*, N(R\*)<sub>2</sub>, CO(anillo heterocíclico), R\*, NHSO<sub>2</sub>R\* o =NR\*,

10 donde cada R\* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R\* se seleccionan entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, heteroarilo, arilo, NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R\*, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R\* está sin sustituir; y

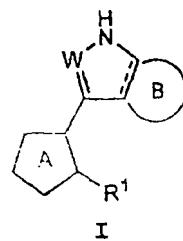
15 donde cada nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con -(alifático C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>;

20 donde R<sup>+</sup> es hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(fenilo) opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido; -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-6 miembros, sin sustituir, que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo fenilo de R<sup>+</sup> se seleccionan entre NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>), halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R<sup>+</sup> está sin sustituir, o

25 dos R<sup>+</sup> se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:

35



40

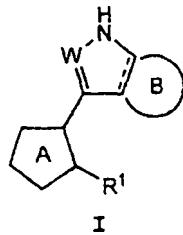
45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R1 está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o -OR°, donde cada R° es un grupo alifático C<sub>1-4</sub>;

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:

50

55



60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más oxo; cloro; bromo; fluoro; -CH<sub>2</sub>OH; -OH; -OCH<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>; -NHCH<sub>3</sub>; -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidrofuranoilo, pirrolidinilo; piperidinilo; pirazolilo; -COO(CH<sub>3</sub>); -B(OH)<sub>2</sub>; fenilo; bencilo; piridinilo; pirimidinilo; imidazolilo; H; ciclopropilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; propinilo sustituido con N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; etenilo; etenilo sustituido con triazolilo; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-triazolilo; NH(CH<sub>3</sub>); NH(CH<sub>2</sub>)fenilo; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; imidazo-1,2-e-piridinilo opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>); -CO(piperazinilo) o -CO(pirrolidinilo), morfolinilo o triazolilo.

# ES 2 297 498 T3

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que W es N.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que W es CH.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que W es CNH<sub>2</sub>.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo B es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene un nitrógeno y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 De acuerdo con otra realización, el Anillo B de fórmula I es un anillo benzo opcionalmente sustituido.

De acuerdo con otra realización, el Anillo B de fórmula I es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente que tiene 1-3 nitrógenos.

15 De acuerdo con otra realización, el Anillo B de fórmula I es un anillo pirido opcionalmente sustituido.

De acuerdo con otra realización más, el Anillo B de fórmula I es un anillo pirimido opcionalmente sustituido.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo B es un anillo pirazino opcionalmente sustituido.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo B es un anillo piridazo opcionalmente sustituido.

25 En una realización de esta invención, los sustituyentes del Anillo B, cuando están presentes, incluyen uno o más oxo, halógeno, -OH, -OR°, -NHR°, N(R°)<sub>2</sub>, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -COO(alifático C<sub>1-4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), arilo, heteroarilo y R°,

30 donde cada R° es H o alifático C<sub>1-6</sub> independientemente opcionalmente sustituido con fenilo, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), NH(CH<sub>2</sub>)fenilo, N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, heteroarilo, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), halógeno, un opcionalmente sustituido -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, alifático COO y OH.

35 En otra realización de esta invención, los sustituyentes del Anillo B, cuando están presentes, incluyen uno o más oxo, halógeno, -OH, -OR°, -NHR°, N(R°)<sub>2</sub>, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -COO(alifático C<sub>1-4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), arilo, heteroarilo y R°,

40 donde cada R° es H o alifático C<sub>1-6</sub> independientemente opcionalmente sustituido con fenilo, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>) fenilo, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, heteroarilo, alifático COO, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), halógeno, un -CO (anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, y OH.

45 De acuerdo con otra realización de esta invención, los sustituyentes del Anillo B, cuando están presentes, incluyen uno o más oxo; cloro; bromo; fluoro; -CH<sub>2</sub>OH; -OH; -OCH<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>; -NHCH<sub>3</sub>; -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidrofuranoilo, pirrolidinilo; piperidinilo; pirazolilo; -COO(CH<sub>3</sub>); -B(OH)<sub>2</sub>; fenilo; bencilo; piridinilo; pirimidinilo; imidazolilo; H; ciclopropilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; propinilo sustituido con N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; etenilo; etenilo sustituido con triazolilo; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-triazolilo; NH(CH<sub>3</sub>); NH(CH<sub>2</sub>)fenilo; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; imidazo-1,2-epiridinilo opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>); un -CO(piperazinilo) opcionalmente sustituido o -CO(pirrolidinilo), un morfolinilo o triazolilo opcionalmente sustituido, o OH.

55 En una realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es un anillo arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 ó 3 nitrógenos.

En una realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es un -(alifático C<sub>1-6</sub>)-anillo arilo de 6 miembros. En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es un -(alifático C<sub>1-6</sub>)-anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 nitrógenos. En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es un -(alifático C<sub>1</sub>)-anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 nitrógenos. Preferiblemente, R<sup>1</sup> es un -(alifático C<sub>1</sub>)-anillo arilo de 6 miembros.

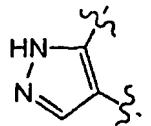
60 En una realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es un grupo alifático C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo alifático es un grupo cicloalifático de 5, 6, 7 u 8 miembros (sustituido como se ha definido en este documento o sin sustituir).

65 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo fenilo R<sup>1</sup>, cuando están presentes, incluyen uno o más halógeno y -OR°, donde cada R° es alifático C<sub>1-4</sub>. De acuerdo con una realización de la presente invención, los sustituyentes del anillo fenilo R<sup>1</sup>, cuando están presentes, incluyen uno o más cloro, fluoro y -OCH<sub>3</sub>.

ES 2 297 498 T3

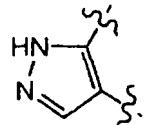
De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es un anillo piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo, cuando están presentes, incluyen uno o más halógeno y -OR<sup>0</sup>, donde cada R<sup>0</sup> es un grupo alifático C<sub>1-4</sub>. De acuerdo con una realización de la presente invención, los sustituyentes en el anillo, cuando están presentes, incluyen uno o más cloro, 5 fluoro y -OCH<sub>3</sub>.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo, cuando están presentes, incluyen uno o más halógeno y -OR<sup>o</sup>, donde cada R<sup>o</sup> es un grupo alifático C<sub>1-4</sub>. De acuerdo con una realización de la presente invención, los sustituyentes en el anillo, cuando están presentes, incluyen uno o más cloro, fluoro y -OCH<sub>3</sub>. En otra realización, si el Anillo A es un anillo q opcionalmente sustituido:



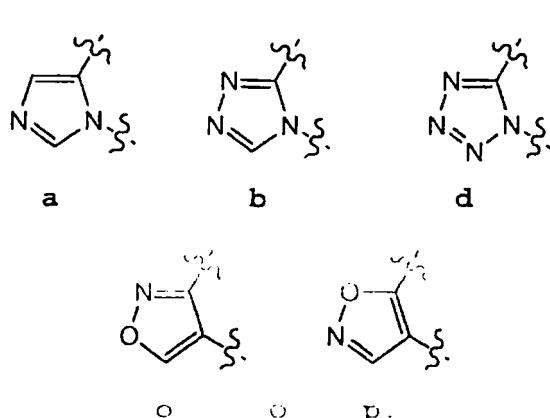
<sup>20</sup> entonces q está sustituido con halo, NO<sub>2</sub>, OPCN. En otra realización, q no está sustituido.

Como alternativa, si el Anillo A es un anillo que opcionalmente sustituido:



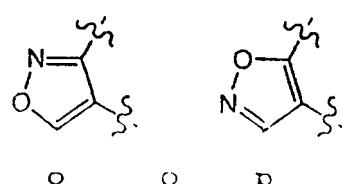
30 entonces R' es un anillo arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 nitrógenos. En otra realización

Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo A se selecciona entre los siguientes



De acuerdo con otra realización, el Anillo A es isoxazolilo.

De acuerdo con otra realización más, el Anillo A se selecciona entre:



De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo A está sin sustituir.

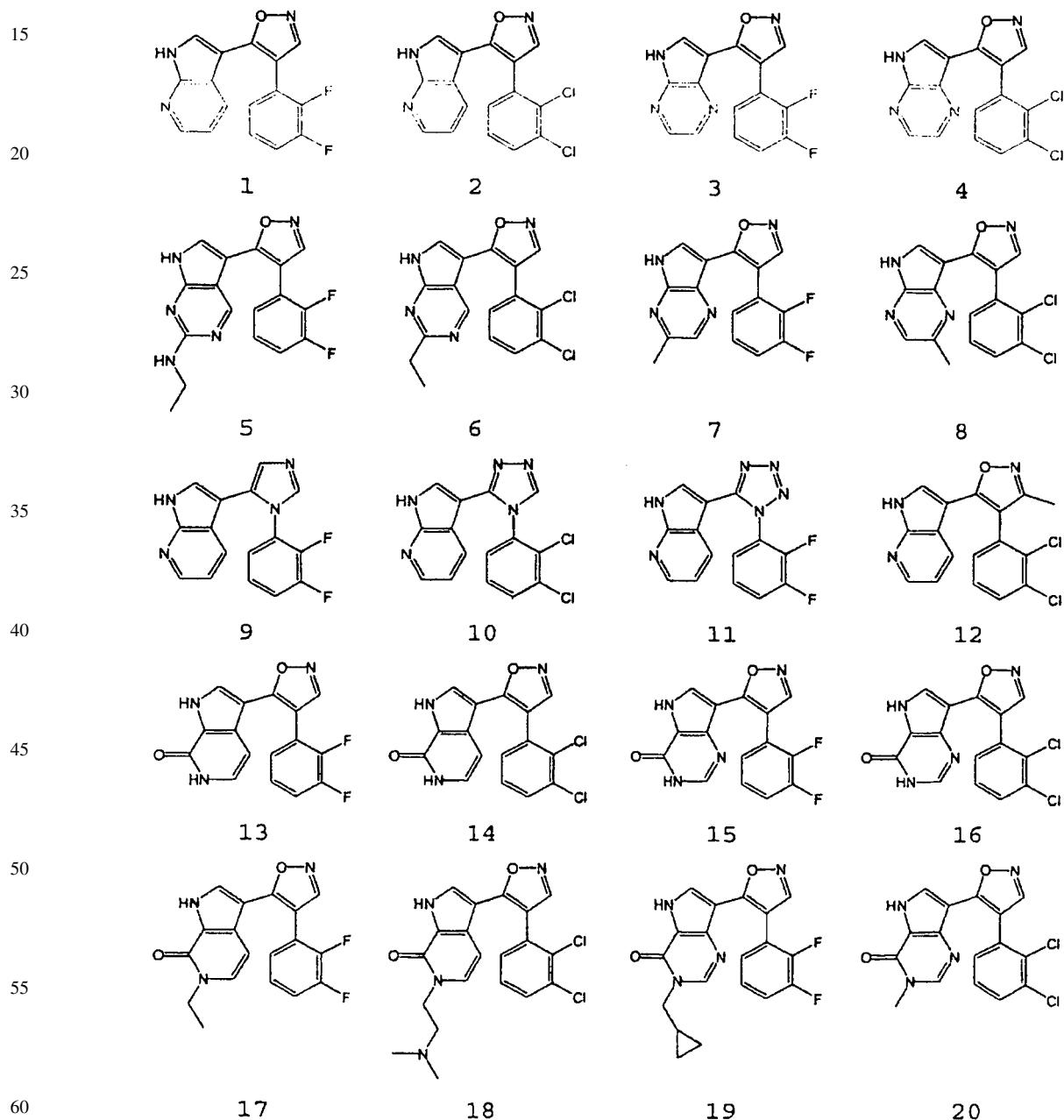
ES 2 297 498 T3

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que el Anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, -NH<sub>2</sub> o -CH<sub>3</sub>.

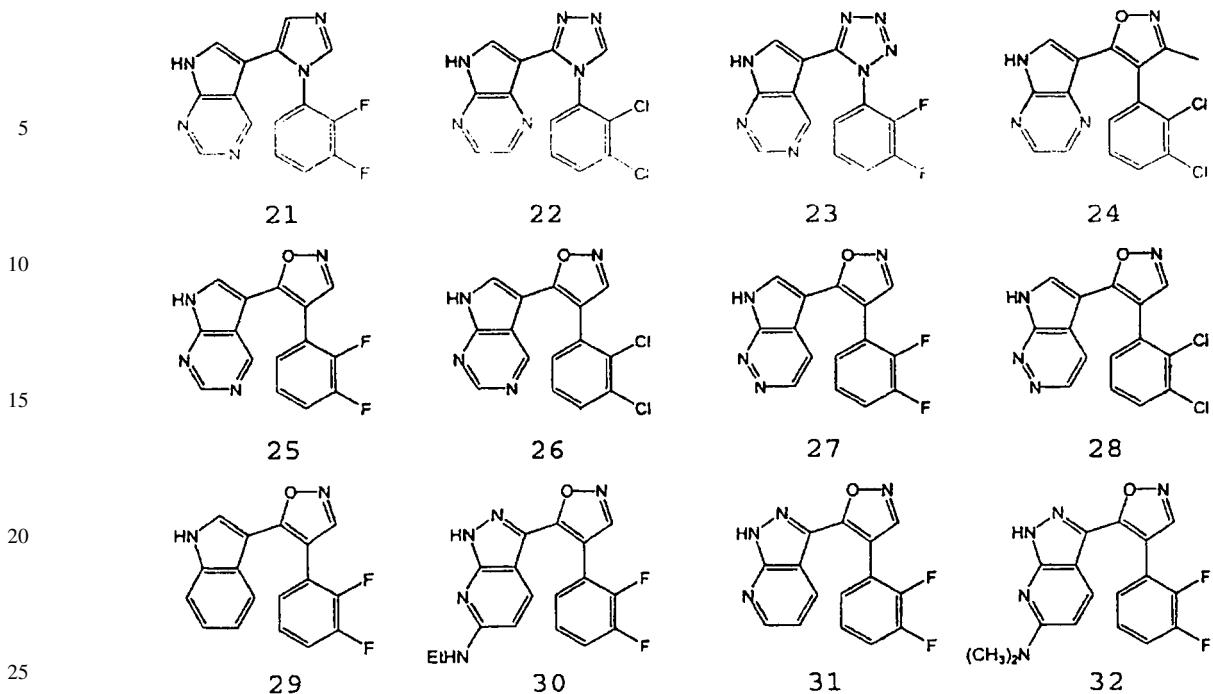
En ciertas realizaciones de la presente invención, los sustituyentes (sobre arilo, alifático, heteroarilo, etc.) se representan en los compuestos exemplificados. Las estructuras ejemplares de fórmula I se indican en la Tabla 1, a continuación.

TABLA 1

### *Ejemplos de Compuestos de Fórmula I*

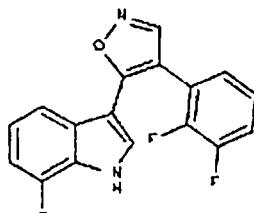


ES 2 297 498 T3

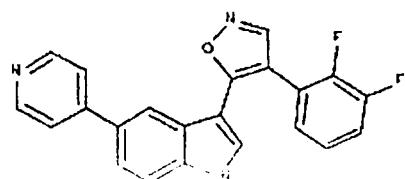


Compuesto

Nº de Comp.



33

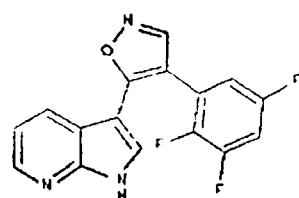


34



Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

5

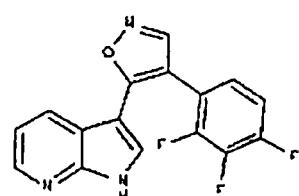


39

10

15

20

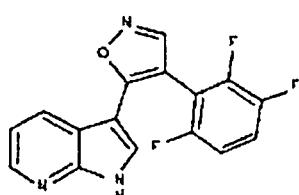


40

25

30

35

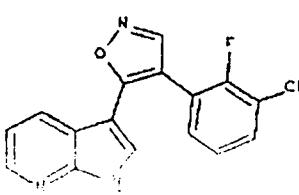


41

40

45

50



42

55

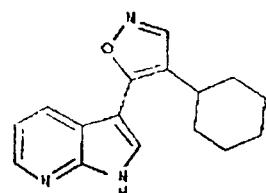
60

65

Compuesto	Nº de Comp.
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	
	43
	44
	45
	46

Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

5

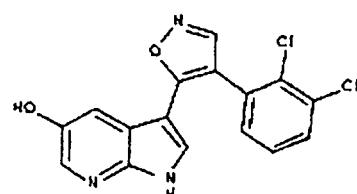


47

10

15

20

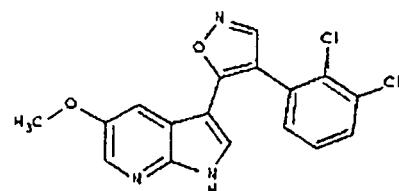


48

25

30

35

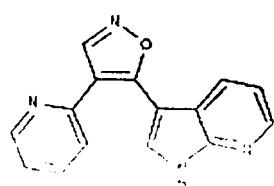


49

40

45

50

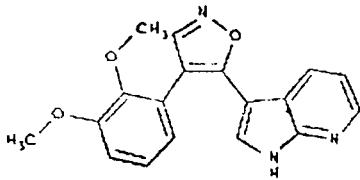
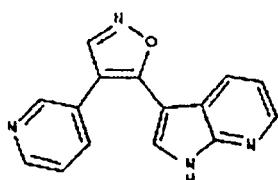
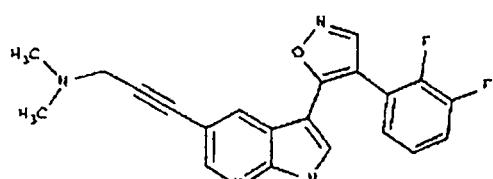
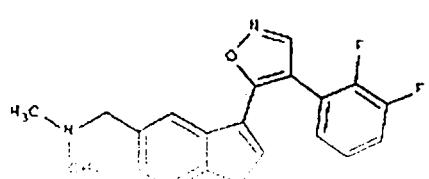


50

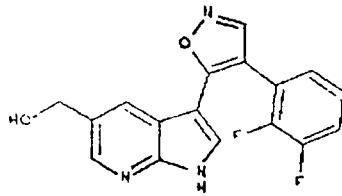
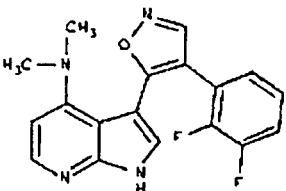
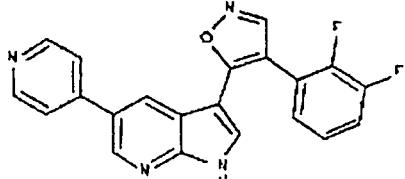
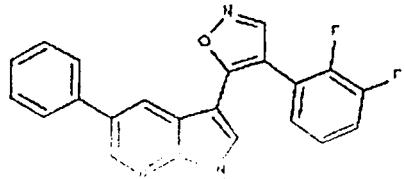
55

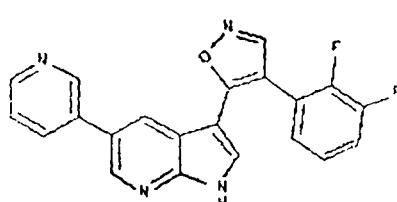
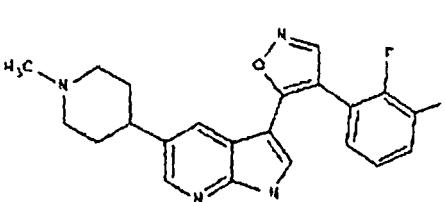
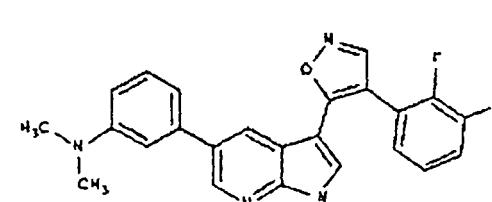
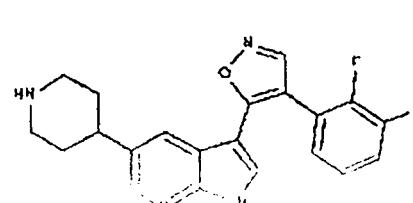
60

65

Compuesto	Nº de Comp.
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

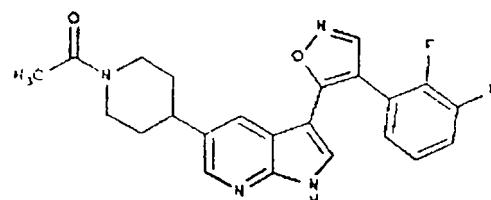
5		55
10		
15		
20		56
25		
30		
35		57
40		
45		58
50		
55		
60		
65		

Compuesto	Nº de Comp.
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

## Compuesto

## Nº de Comp.

5

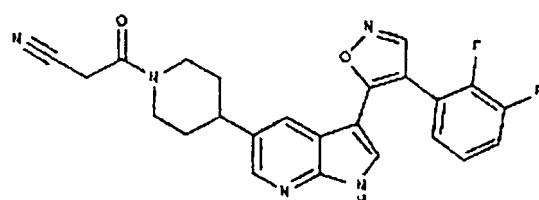


63

10

15

20

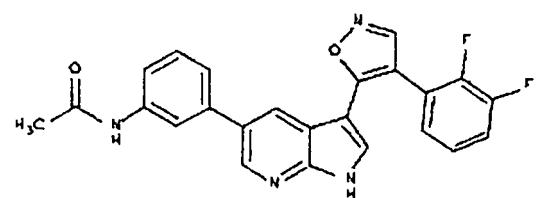


64

25

30

35

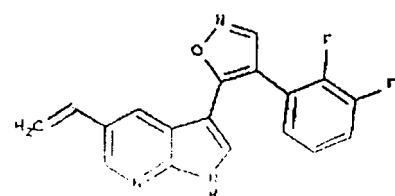


65

40

45

50



66

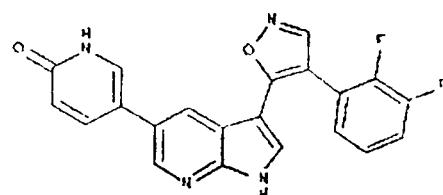
55

60

65

Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

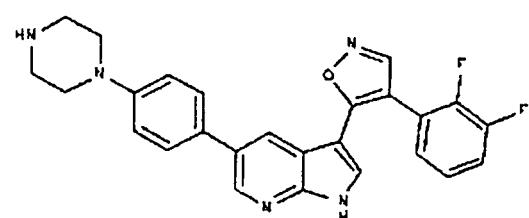
5



67

10

15



68

20

30

35

40

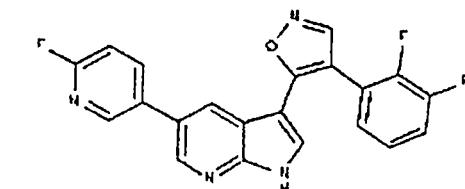
45

50

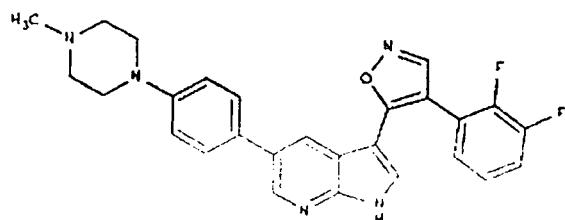
55

60

65

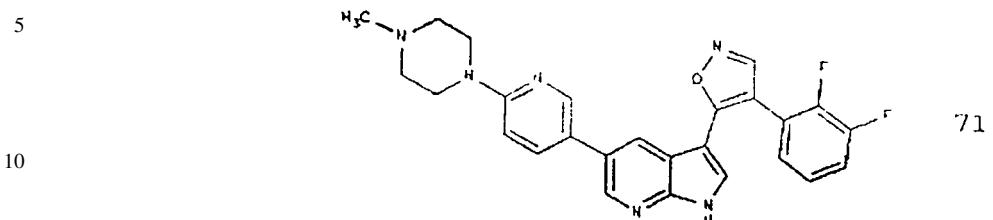


69

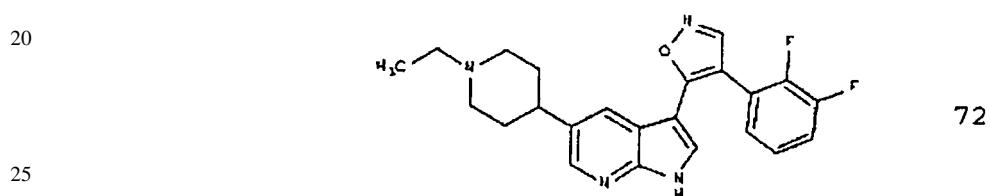


70

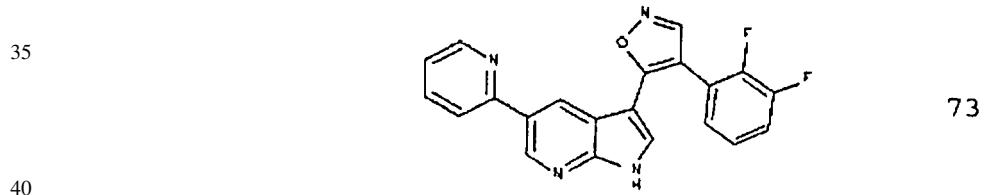
Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------



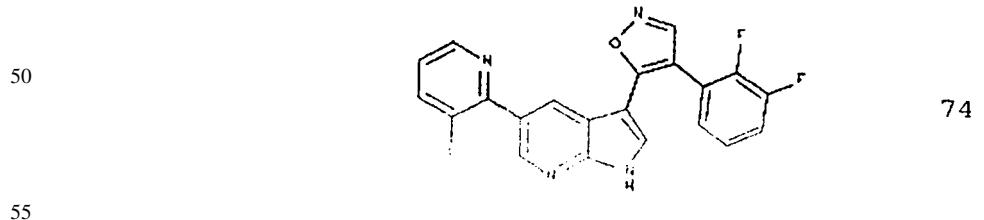
15



30



45

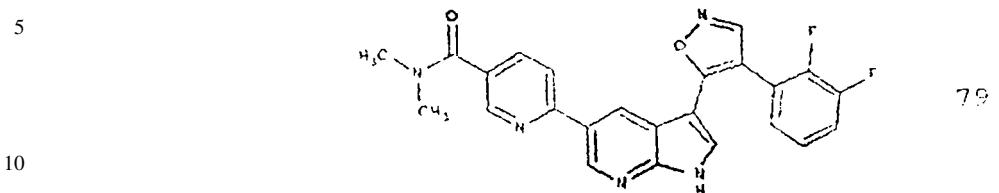


60

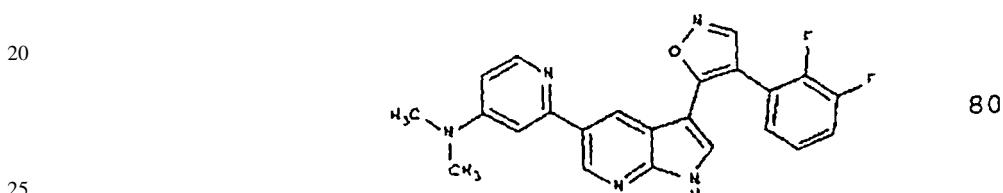
65

Compuesto	Nº de Comp.
5	
	75
10	
15	
20	
	76
25	
30	
35	
	77
40	
45	
50	
	78
55	
60	
65	

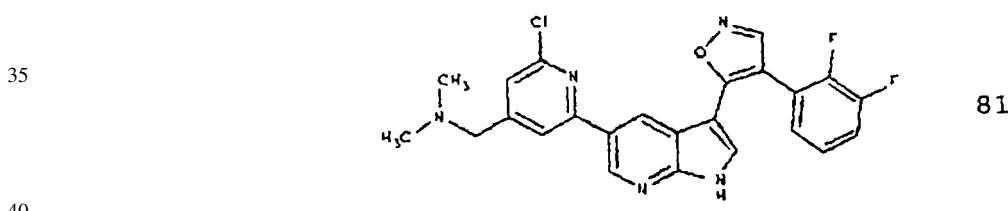
**Compuesto** **Nº de Comp.**



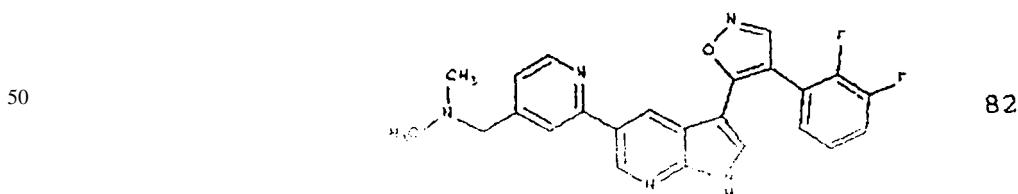
15



30



45



60

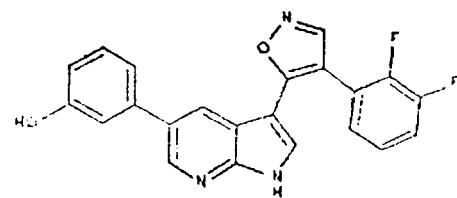
65

	Compuesto	Nº de Comp.
5		83
10		
15		
20		84
25		
30		
35		85
40		
45		
50		86
55		
60		
65		

## Compuesto

## Nº de Comp.

5

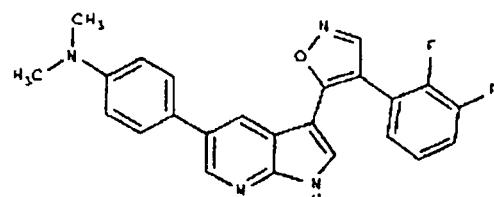


87

10

15

20

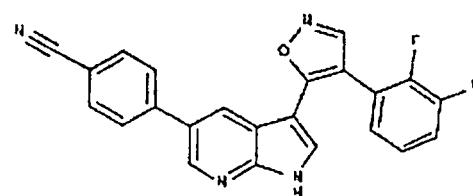


88

25

30

35

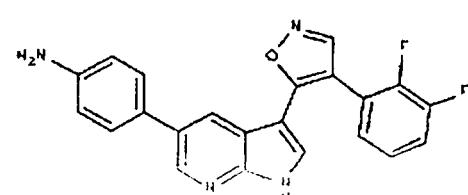


89

40

45

50



90

55

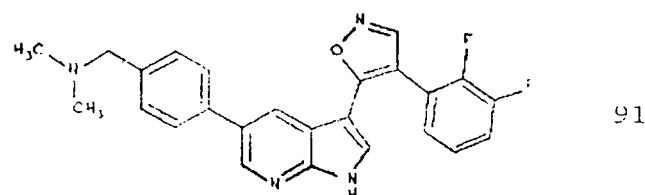
60

65

## Compuesto

## Nº de Comp.

5

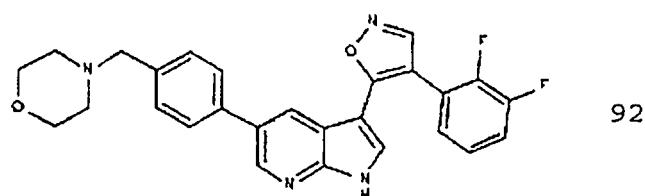


91

10

15

20

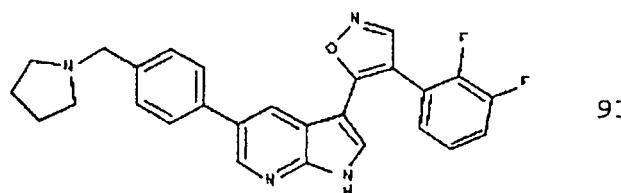


92

25

30

35

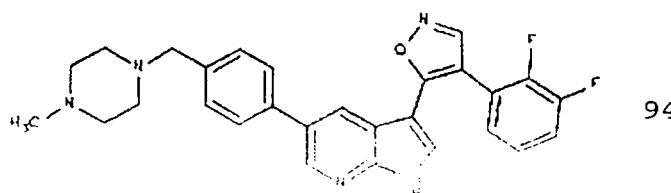


93

40

45

50



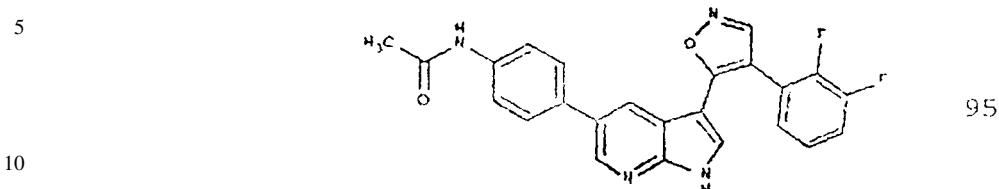
94

55

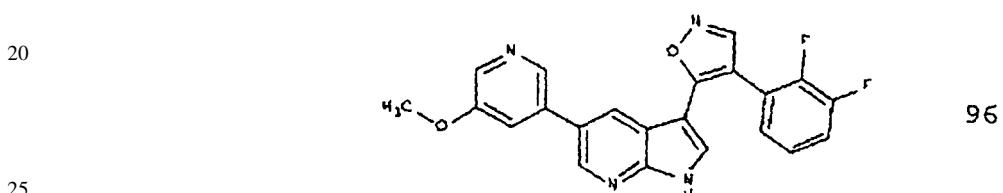
60

65

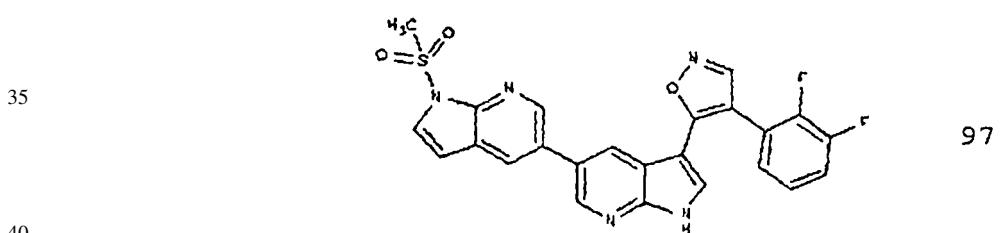
Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------



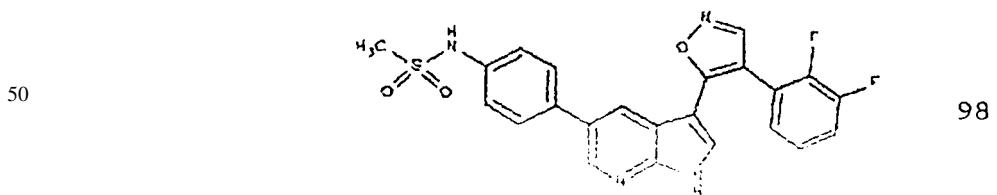
15



30

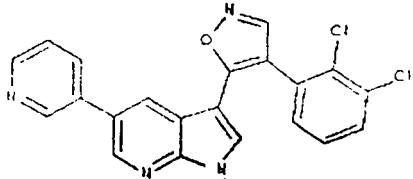
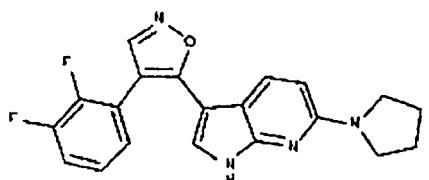
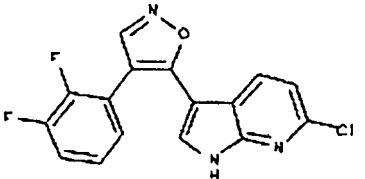
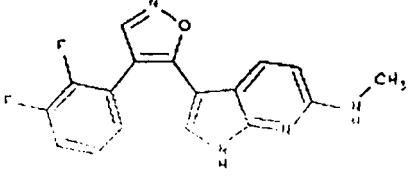
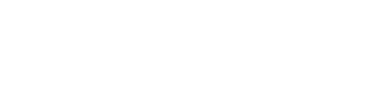


45

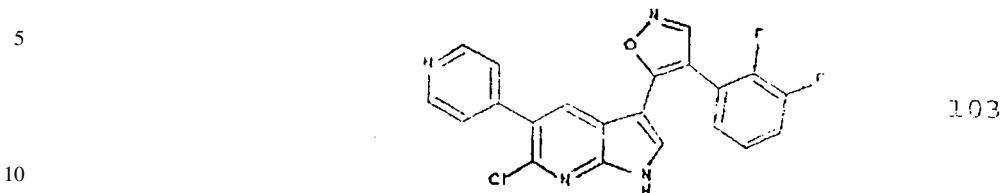


60

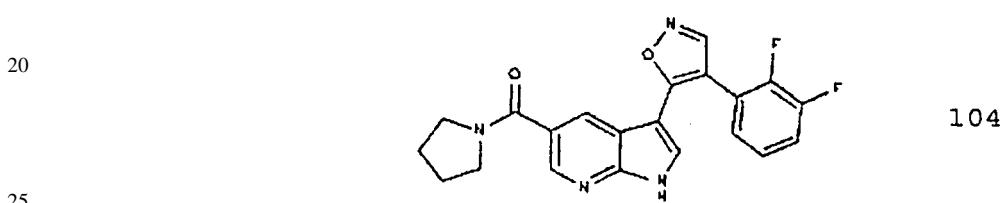
65

Compuesto	Nº de Comp.
5 	99
10 	100
15 	101
20 	102
25 	103
30 	104
35 	105
40 	106
45 	107
50 	108
55 	109
60 	110
65 	111

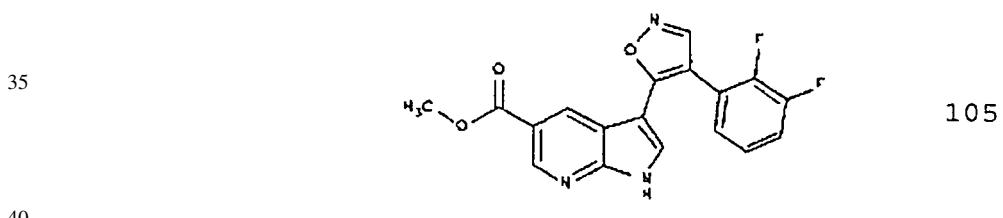
Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------



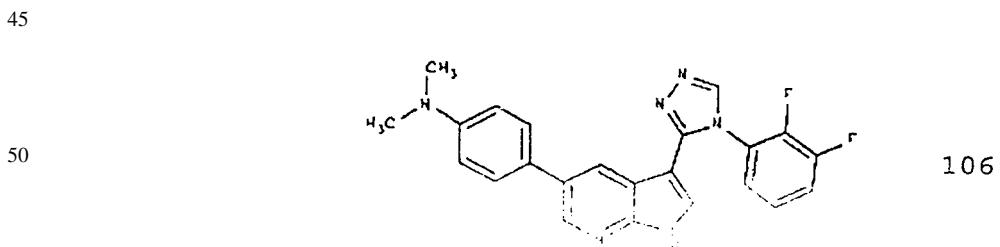
15



30



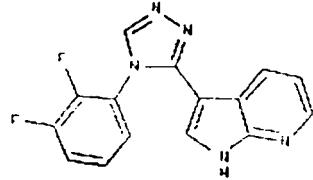
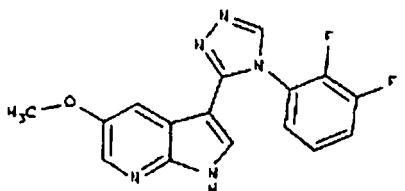
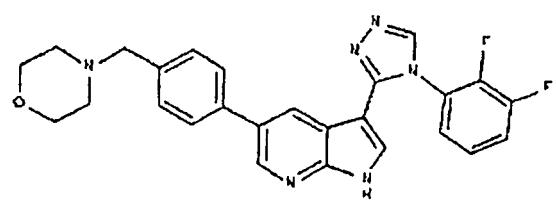
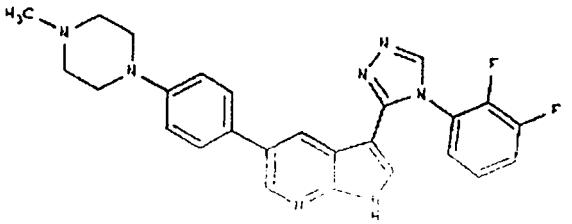
40



55

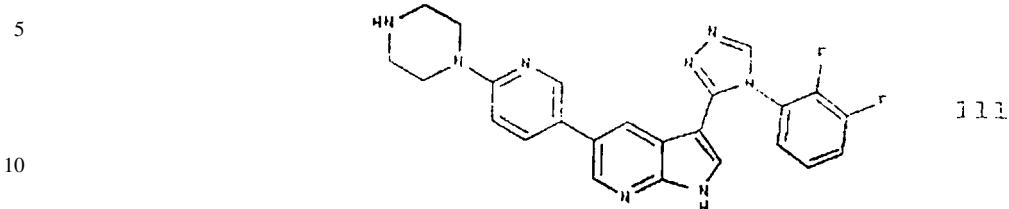
60

65

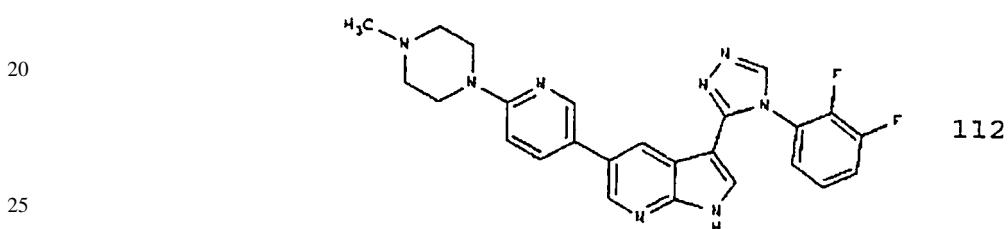
Compuesto	Nº de Comp.
5	
	107
10	
15	
20	
	108
25	
30	
35	
	109
40	
45	
50	
	110
55	
60	
65	

## Compuesto

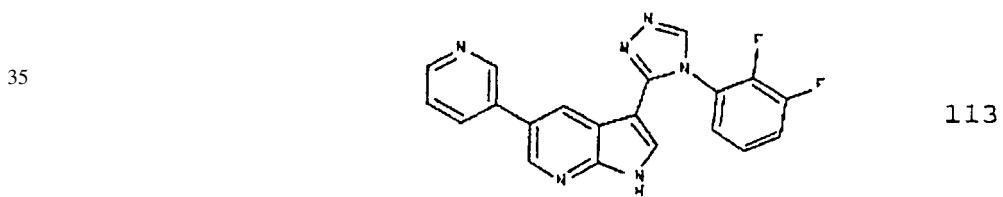
## Nº de Comp.



15

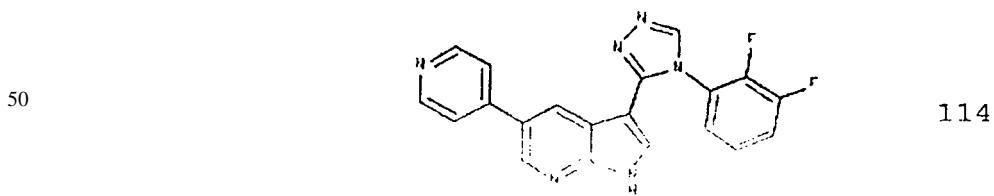


30



40

45



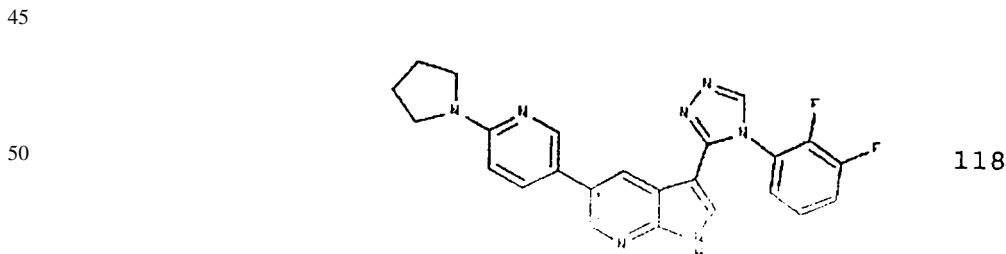
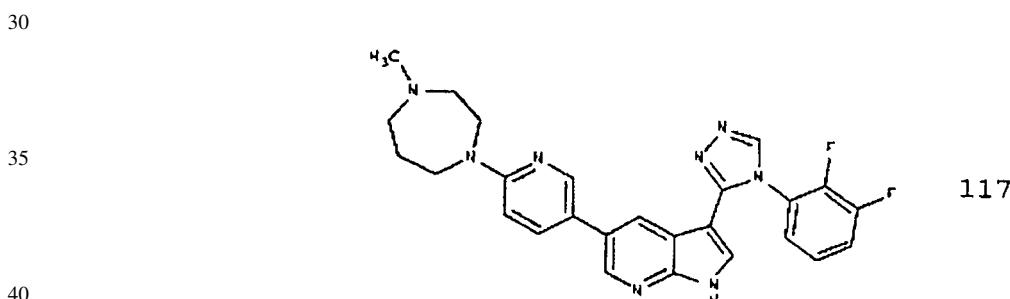
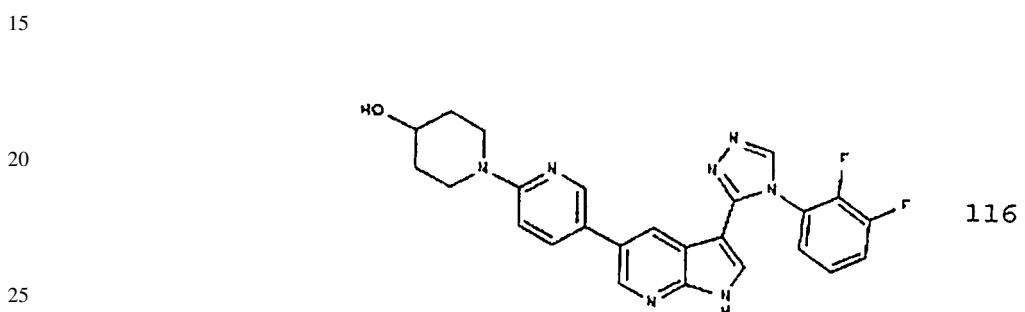
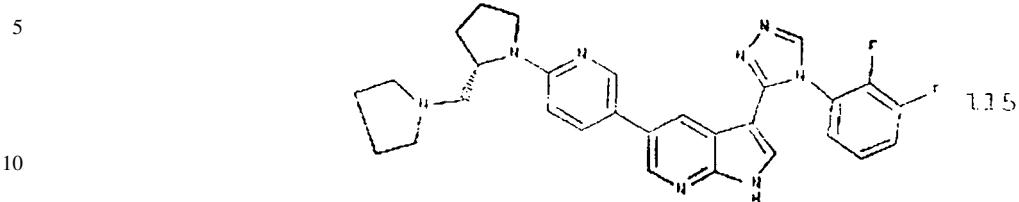
55

60

65

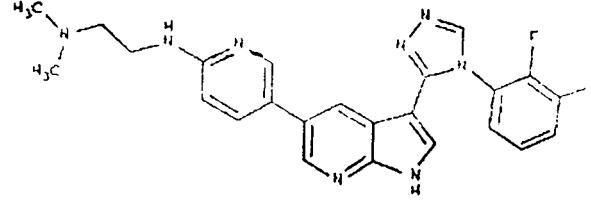
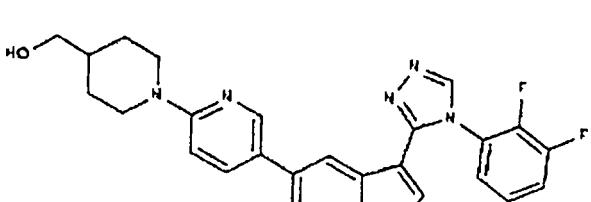
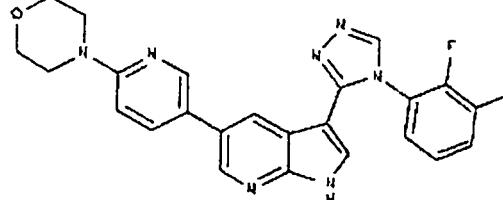
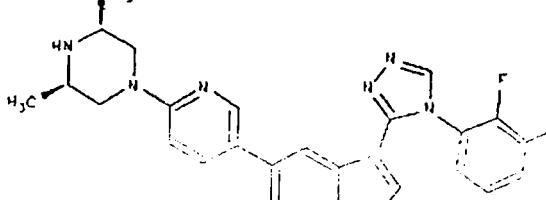
## Compuesto

## Nº de Comp.



60

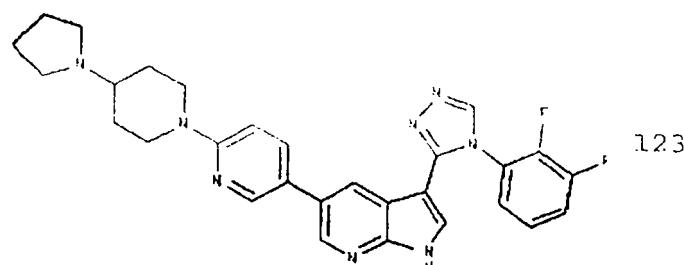
65

Compuesto	Nº de Comp.
	119
	120
	121
	122

## Compuesto

## Nº de Comp.

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

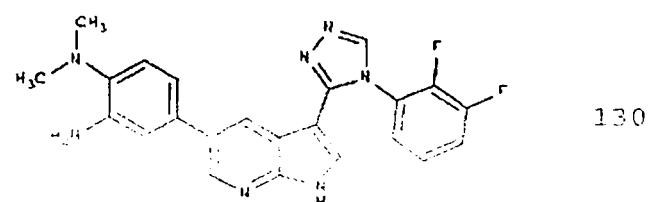
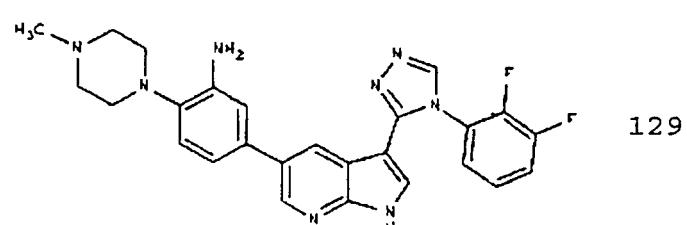
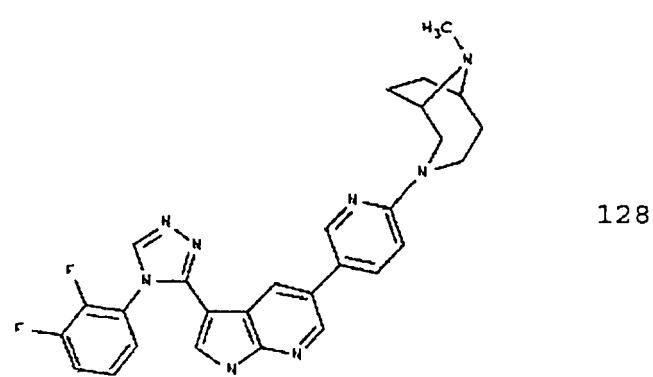
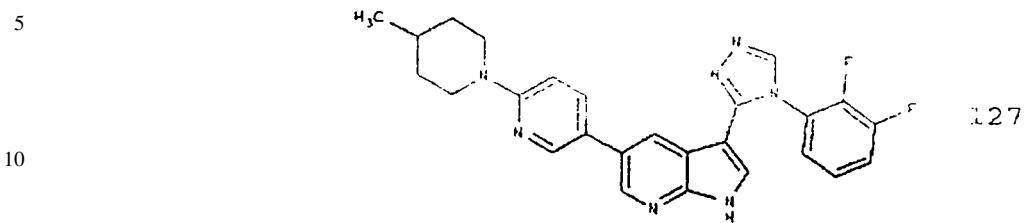
123

124

125

126

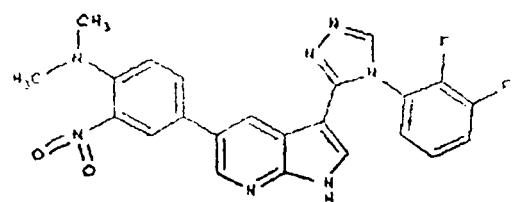
Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------



## Compuesto

## Nº de Comp.

5

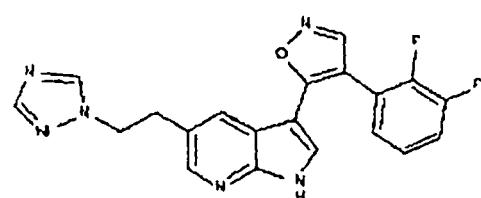


131

10

15

20

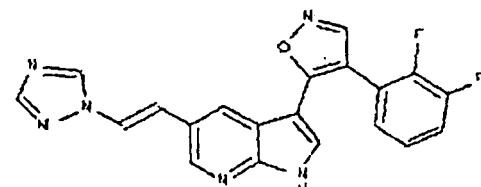


132

25

30

35

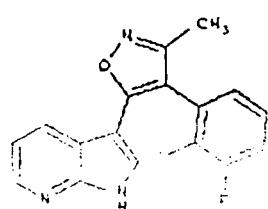


133

40

45

50



134

55

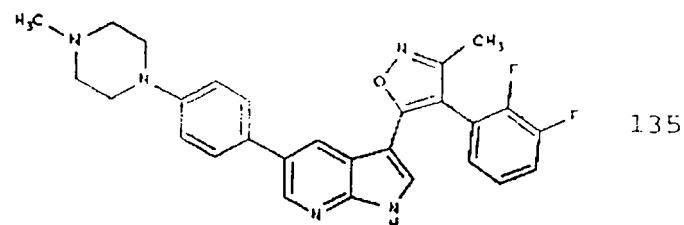
60

65

## Compuesto

## Nº de Comp.

5



10

15

20

25

30

35

40

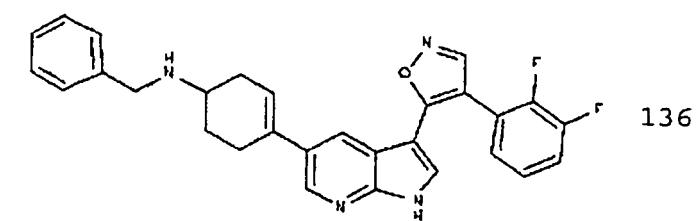
45

50

55

60

65

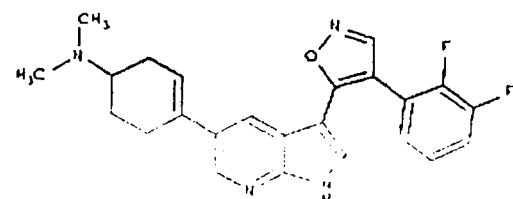
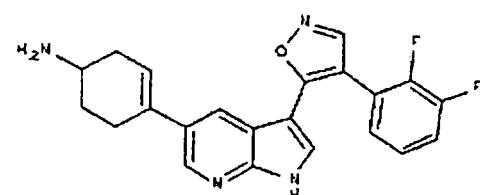


135

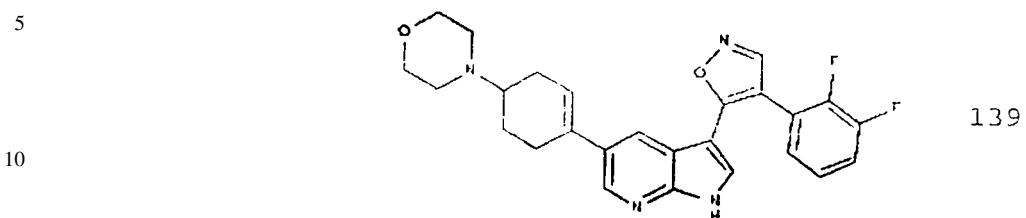
136

137

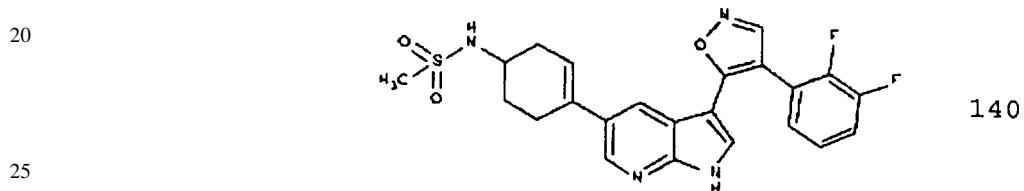
138



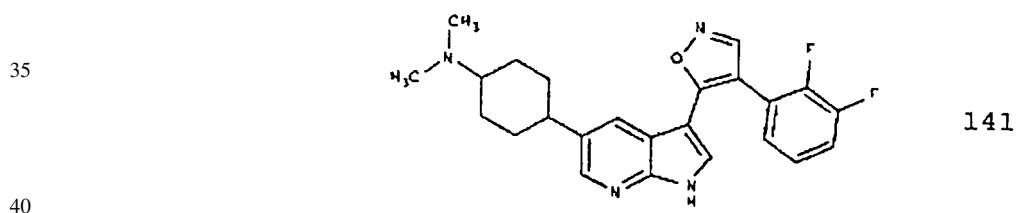
Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------



15

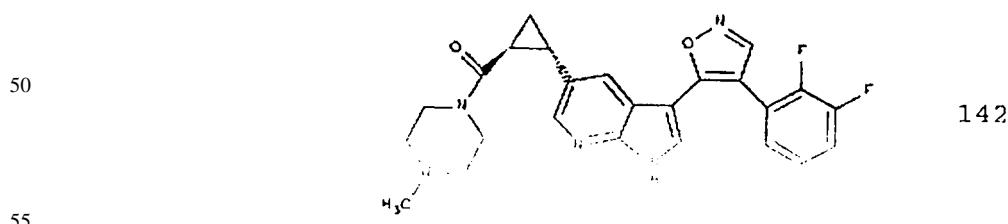


30



40

45

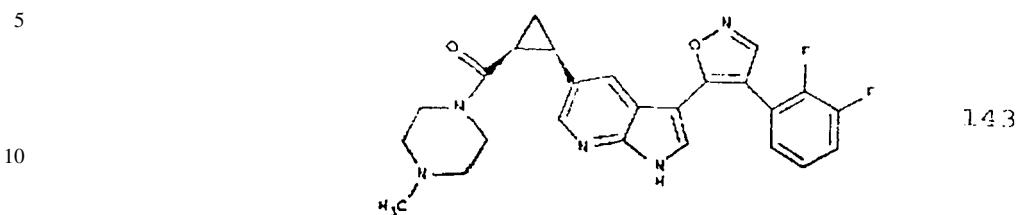


55

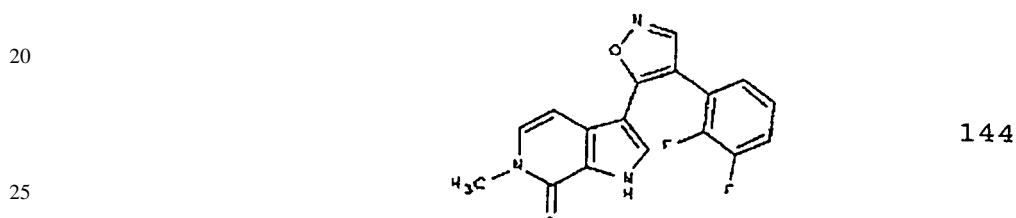
60

65

Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

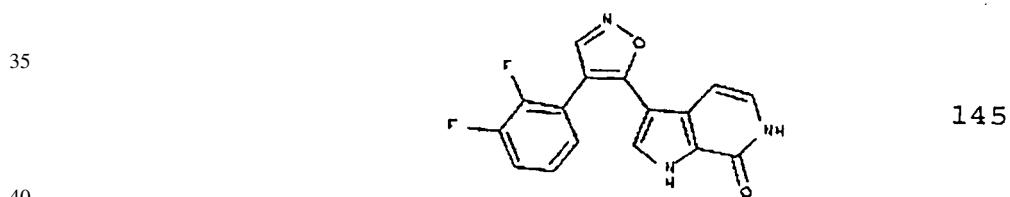


15



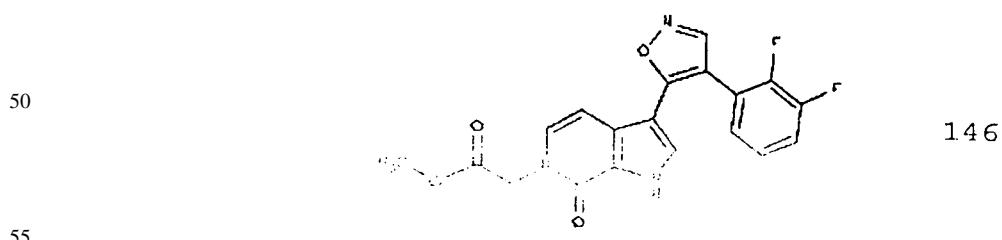
25

30



40

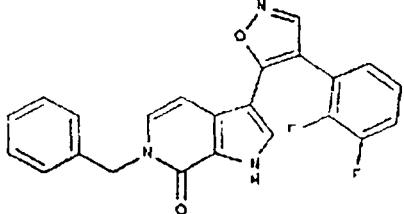
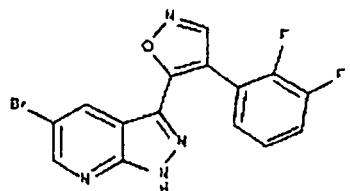
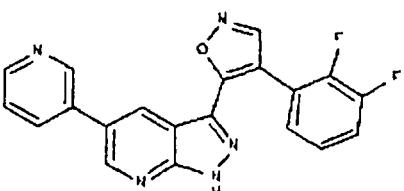
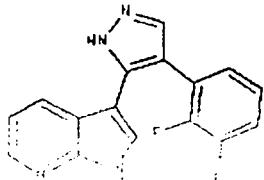
45



55

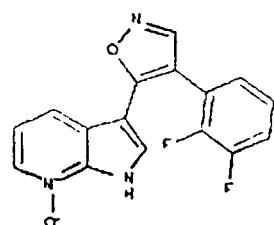
60

65

Compuesto	Nº de Comp.
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

5

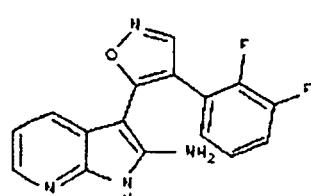


151

10

15

20

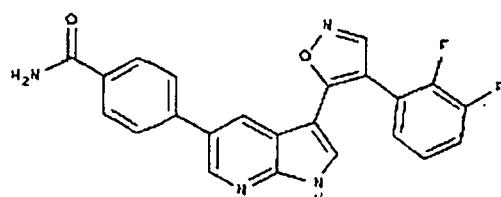


152

25

30

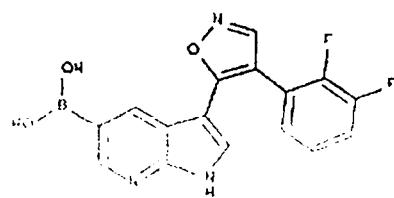
35



153

40

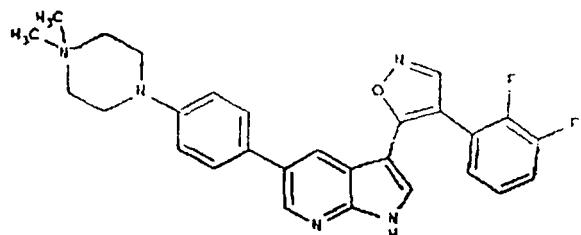
45



154

55

60



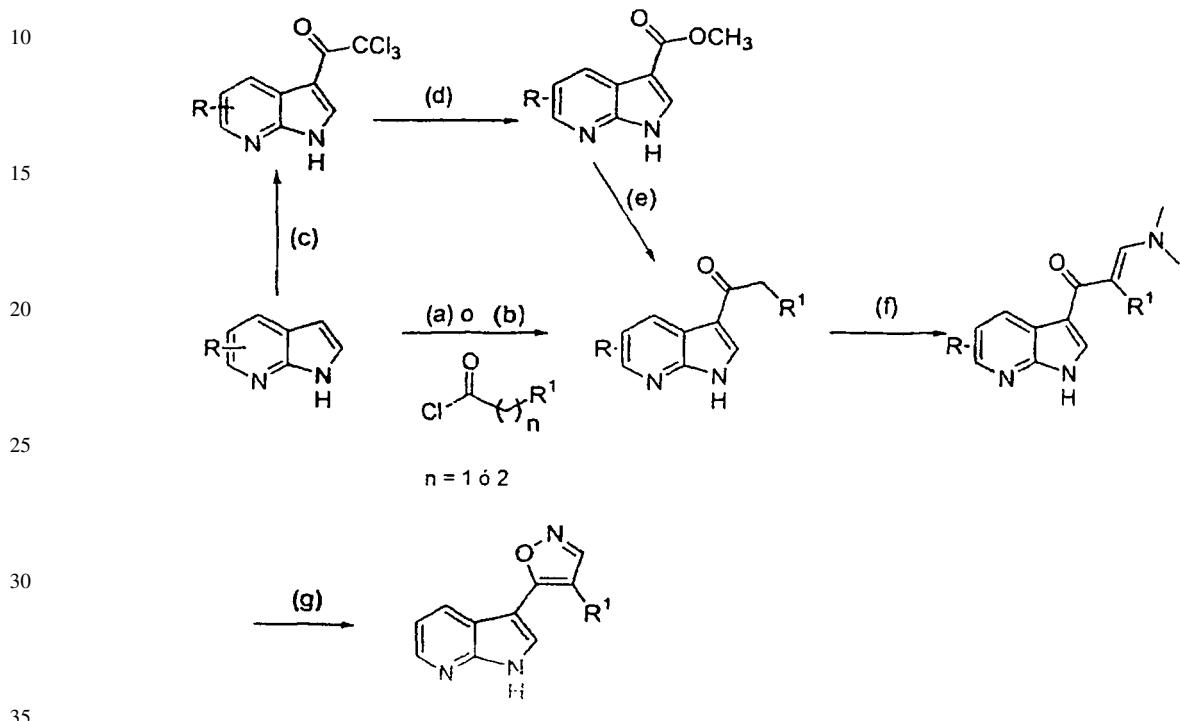
155

65

## 4. Metodología Sintética General

Los compuestos de esta invención pueden prepararse en general por métodos conocidos por los especialistas en la técnica para compuestos análogos, como se ilustra por el siguiente esquema general, y los ejemplos preparativos que 5 se muestran a continuación.

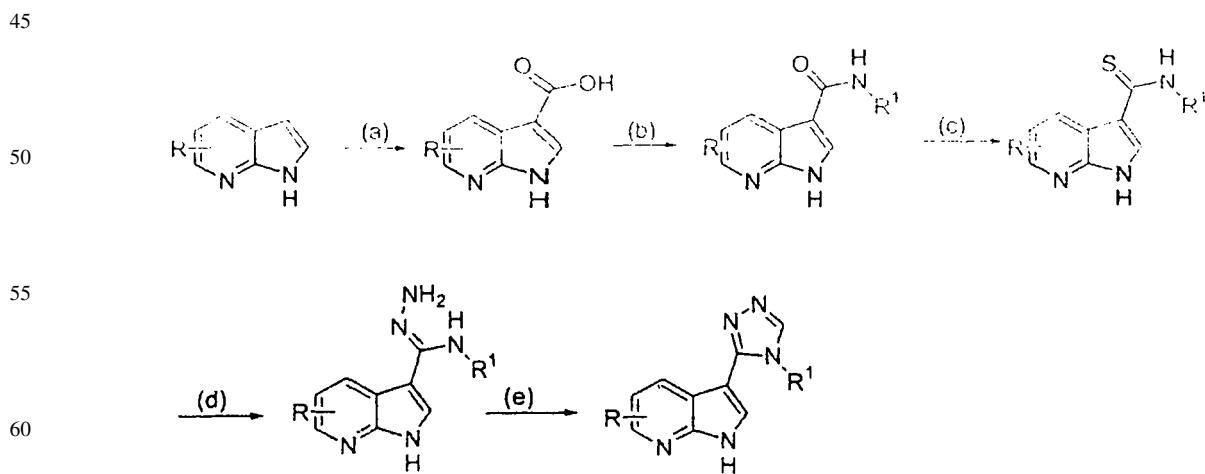
Esquema I



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{AlCl}_3$ , DCM; (b)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CS}_2$  50°C; (c) cloruro de tricloroacetilo,  $\text{AlCl}_3$ , DCM; (d) Metanol,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; (e) (i) LHMDS, ácido aril-acético, THF, -78°C, 1 h. (ii) refluxo (f) reactivo de Bredereck, THF; (g) *i.* clorhidrato de hidroxilamina,  $\text{NaHCO}_3$ , THF refluxo, *ii.*  $\text{TsOH}$ , THF refluxo.

40 El Esquema I anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención cuando el Anillo A es isoxazolilo.

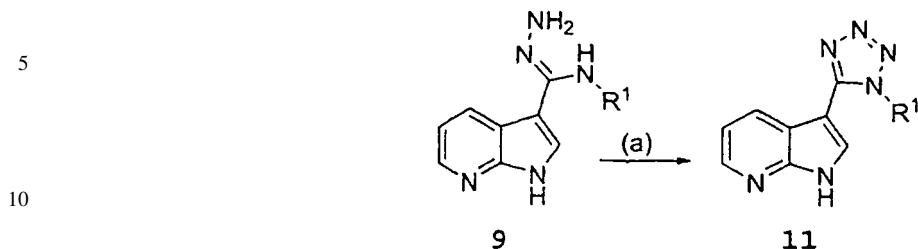
Esquema II



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{POCl}_3$ , DMF, Reactivo de Jones; (b)  $\text{R}^1\text{NH}_2$ , CDI, DMA; (c) reactivo de Lawesson; (d) hidrazina; (e)  $\text{CH}(\text{OEt})_3$ .

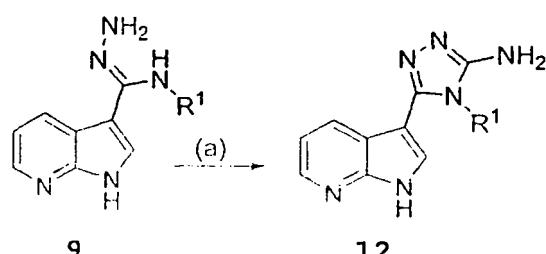
65 El Esquema II anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención cuando el Anillo A es un anillo triazolilo (b).

Esquema III



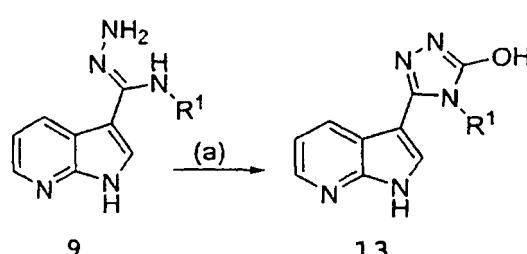
El Esquema III anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención cuando el Anillo A es un anillo tetrazol (d) a partir del compuesto 9, como se ha preparado anteriormente en el Esquema II, y  $\text{NaNO}_2$ .

Esquema IV



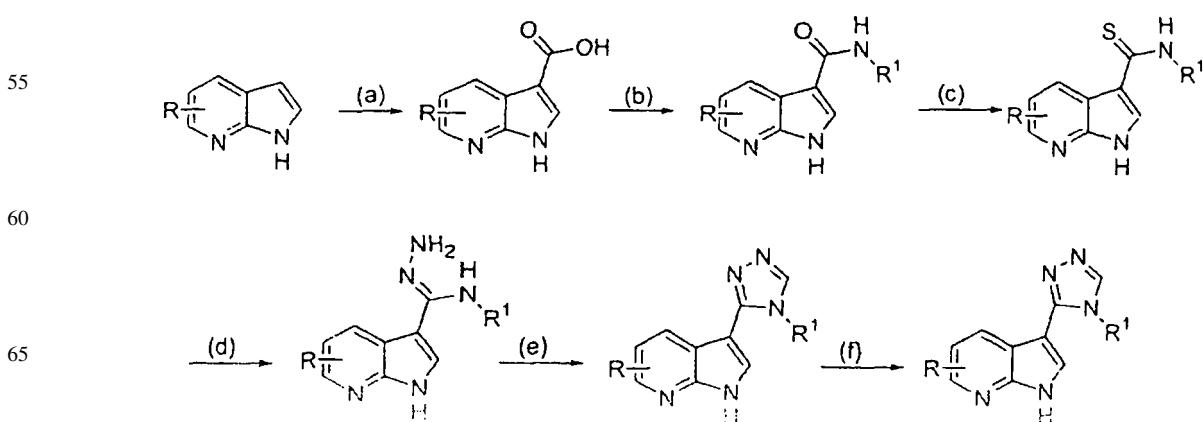
El Esquema IV anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención cuando el Anillo A es un anillo triazol (b), sustituido con -NH<sub>2</sub>, a partir del compuesto 9 e hidrazina.

Esquema V



El Esquema V anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención cuando el Anillo A es un anillo triazol (b), sustituido con -OH, a partir del compuesto 9 y CDI.

Esquema VI



# ES 2 297 498 T3

Reactivos y condiciones: (a) (i) cloruro de tricloroacetilo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ii)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , TA (b) (i) cloruro de oxalilo, DMF (cat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ii) Ar-NH<sub>2</sub>,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) reactivo de Lawesson, tolueno, reflujo; (d) hidrazina, EtOH y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (e) ortoformiato de trietilo,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; (f) acoplamiento de Suzuki.

5 La etapa (f) implica un acoplamiento de Suzuki. La etapa opcional (f) puede usarse para preparar compuestos que tienen diversos grupos R. Las condiciones pueden modificarse de manera conocida por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, si R es bromo o yodo, los reactivos que pueden usarse en las condiciones de acoplamiento incluyen R-B(OR)<sub>2</sub>,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M, PdCl<sub>2</sub>(dppf) y DMF. Si R es B(OH)<sub>2</sub>, los reactivos incluyen Ar-X (donde X = Br, I, OTf),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M, PdCl<sub>2</sub>(dppf) y DMF. Como se apreciará, no se usará la etapa (f) si el producto final deseado fuera uno en el que R fuese bromo, yodo o B(OR)<sub>2</sub>.

10 Aunque se han representado y descrito ciertas realizaciones ejemplares anteriormente en este documento, se apreciará que los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos de forma general anteriormente usando materiales de partida apropiados mediante procedimientos disponibles en general para 15 un especialistas en la técnica.

## 5. Usos, Formulación y Administración

20 Los compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles, en general, para la inhibición de la actividad de proteína quinasas de una o más enzimas. Está disponible Información adicional acerca de la estructura de las quinasas, de su función y su papel en enfermedades o síntomas de enfermedades, en el sitio web Protein Kinase Resource (<http://kinases.sdsc.edu/html/index.shtml>).

25 Los ejemplos de quinasas que se inhiben por los compuestos y composiciones descritas en este documento y contra las cuales son útiles los procedimientos descritos en este documento incluyen, pero sin limitación, c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y TAK-1 y todos los subtipos de estas quinasas (por ejemplo, Aurora-2). Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la invención también son particularmente adecuados para el tratamiento 30 de enfermedades y síntomas de enfermedades en las que están implicadas una o más de las quinasas mencionadas anteriormente.

35 La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad ATPasa de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 activadas. Otros ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad 40 del inhibidor de unirse a c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1. La unión al inhibidor puede medirse por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, por aislamiento del complejo inhibidor/c-Met, inhibidor/GSK3, inhibidor/JAK, inhibidor/SYK, inhibidor/KDR, inhibidor/FLT-3, inhibidor/c-Kit, inhibidor/Aurora y/o inhibidor/TAK-1 y por medio de la determinación de la cantidad de radiomarcador unido. Como alternativa, la unión 45 al inhibidor puede determinarse realizando un experimento competitivo en el que nuevos inhibidores se incuban con c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora, y/o TAK-1 unidas a radioligandos conocidos. En los ejemplos proporcionados más adelante se presentan condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de las quinasas c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1.

50 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es la cantidad que es eficaz para inhibir de manera detectable una proteína quinasa, particularmente la quinasa c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1, en una muestra biológica o en un paciente. Preferiblemente, la composición de esta invención se formula para administración a un paciente que necesita dicha composición. Más preferiblemente, la composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

55 El término “paciente”, como se usa en este documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero y, más preferiblemente, un ser humano.

60 El término “excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sóblico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato disódico ácido, fosfato potásico ácido, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

65 La expresión “inhibir de manera detectable”, como se usa en este documento, significa un cambio medible en la actividad de la quinasa c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 y una

muestra equivalente que comprende quinasa c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 en ausencia de dicha composición.

Como se usa en este documento, el término "JAK" se usa indistintamente con las expresiones "quinasa JAK" y "una quinasa de la familia JAK". En ciertas realizaciones, JAK se refiere a la quinasa JAK3.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, después de la administración a un receptor, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo como inhibidor o resto del mismo.

Como se usa en este documento, la expresión "metabolito activo como inhibidor o resto del mismo" significa que un metabolito o un resto del mismo también es un inhibidor de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora, y/o TAK-1.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pícrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y N+(alquilo C1-4)4. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en este documento. Por medio de dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Las composiciones de la presente invención puede administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en este documento, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracranial. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formulaciones inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de suspensión y agentes de dispersión o humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable para administración parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. En la preparación de inyectables son útiles ácidos grasos tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, así como aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polietoxiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que comúnmente se usan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Para los fines de formulación también pueden usarse otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas o líquidas farmacéuticamente aceptable u otras formas de dosificación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica,

incluyendo enfermedades oftálmicas, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal 5 (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos tópicamente.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los excipientes para 10 administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera 15 de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2*O*-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse como suspensiónes micronizadas en solución salina isotónica con el pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para 20 uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por medio de un aerosol nasal o por inhalación. Estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica 25 de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes o promotores de la absorción adecuados para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes de solubilización o dispersión convencionales.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

30 La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales excipientes para producir una composición en una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de manera que pueda administrarse una dosificación comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de inhibidor a un paciente que recibe estas 35 composiciones.

También debe entenderse que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular 40 dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico a cargo del caso y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular 45 en la composición.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad proteína quinasa 45 en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad quinasa de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 en una muestra biológica, que comprende la etapa de 50 poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión "muestra biológica", como se usa en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, 55 heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la proteína quinasa, o una proteína quinasa seleccionada entre la quinasa c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1, en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines conocidos para el especialista en la técnica. Los ejemplos de estos fines incluyen, pero sin limitación, transfusiones de sangre, 60 trasplante de órganos, conservación de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad proteína quinasa en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

65 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad quinasa de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora y/o TAK-1 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión “enfermedad mediada por cMET” o “afección mediada por cMET”, como se usa en este documento, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene cMET. Las expresiones “enfermedad mediada por cMET” o “afección mediada por cMET” también se refieren a las enfermedades o afecciones que se alivian por tratamiento con un inhibidor de cMET. Estas afecciones incluyen, sin limitación, 5 aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glioblastomas, carcinomas gástricos, o un cáncer seleccionado entre cáncer renal, de colon, de mama, de próstata, hepático, pancreático o de pulmón.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de un cáncer renal, de colon, de mama, de próstata o pulmonar, aterosclerosis o fibrosis pulmonar en un paciente que 10 lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de cáncer renal en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente 15 invención o una composición del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir la mestástasis tumoral en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una 20 composición del mismo.

La expresión “enfermedad mediada por GSK3” o “afección”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene GSK3. Por consiguiente, otra realización de 25 la presente invención se refiere al tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que interviene GSK3. Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, un trastorno metabólico, un trastorno psiquiátrico, diabetes, un trastorno angiogénico, tauopatía, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, una lesión de la médula espinal, glaucoma, calvicie o una enfermedad cardiovascular, donde 30 dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre alergia, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), una lesión debida a un traumatismo craneal, esquizofrenia, ansiedad, trastorno 35 bipolar, tauopatía, una lesión de la médula espinal o de nervios periféricos, infarto de miocardio, hipertrofia de cardiomiositos, glaucoma, trastorno de déficit de atención (ADD), depresión, un trastorno del sueño, reperfusión/isquemia, apoplejía, un trastorno angiogénico o calvicie, donde dicho procedimiento comprende administrar a una paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.

De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento de la presente invención se refiere al tratamiento o 40 reducción de la gravedad de una apoplejía.

De acuerdo con otra realización preferida, el procedimiento de la presente invención se refiere al tratamiento o reducción de la gravedad de un trastorno neurodegenerativo o neurológico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la motilidad del esperma en un paciente del sexo masculino, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una 45 composición del mismo.

En otras realizaciones, la invención se refiere a un procedimiento para aumentar la síntesis de glucógeno y/o reducir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I. Este procedimiento es especialmente útil para pacientes diabéticos.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de 55 una enfermedad o afección mediada por JAK en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

La expresión “enfermedad mediada por JAK”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia JAK. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que interviene JAK. Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre respuestas inmunes tales como reacciones de hipersensibilidad alérgicas o de tipo I, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazos de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos 60 neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS), así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas, donde dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por SYK en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

5 La expresión “enfermedad mediada por SYK”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia SYK. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que interviene SYK. Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos alérgicos, especialmente asma.

10 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por KDR en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

15 La expresión “enfermedad mediada por KDR”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia KDR. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades en la que se sabe que interviene KDR. Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre cáncer, tal como cáncer cerebral, cáncer 20 del tracto genitourinario, cáncer del sistema linfático, cáncer de estómago, cáncer de la laringe, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, sarcoma de Kaposi y leucemia; endometriosis, hiperplasia prostática benigna; enfermedades vasculares tales como reestenosis y aterosclerosis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y psoriasis; afecciones oftálmicas tales como retinopatía proliferativa o angiogénica y degeneración macular; y enfermedades inflamatorias tales como dermatitis de contacto, asma y reacciones de hipersensibilidad retardada.

25 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por FLT-3 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

30 La expresión “enfermedad mediada por FLT-3”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia FLT-3. Estas afecciones incluyen, sin limitación, trastornos hematopoyéticos, en particular leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL) y leucemia linfocítica aguda (ALL).

35 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por FMS en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

40 La expresión “enfermedad mediada por FMS”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia FMS. Estas afecciones incluyen, sin limitación, cáncer (incluyendo pero sin limitación cáncer de ovario, endometrial y de mama), trastornos inflamatorios e hipertensión.

45 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por c-KIT en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

50 La expresión “enfermedad mediada por c-KIT”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia c-KIT. Estas afecciones incluyen, sin limitación, AML, leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, linfoma anaplásico de células grandes, ALL, tumor estromático gastrointestinal (GIST), linfoma de células T, carcinoma quístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma endometrial, carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, melanoma maligno y carcinoma de colon.

55 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por AUR en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

60 La expresión “enfermedad mediada por AUR” o “afección mediada por AUR”, como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene la proteína quinasa AUR. Estas afecciones incluyen, sin limitación, trastornos alérgicos, especialmente asma.

65 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección mediada por TAK-1 en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la presente invención.

La expresión “afección mediada por TAK-1”, como se usa en este documento, se refiere a cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que sabe que interviene TAK-1. La expresión “enfermedad mediada por TAK-1”

o “afección mediada por TAK-1” también se refiere a las enfermedades o afecciones que se alivian por tratamiento con un inhibidor de TAK. Estas afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas, artritis reumatoide, insuficiencia cardiaca, osteoporosis, cáncer hepático, extensión de neuritas, adipogénesis y diferenciación de cardiomocitos.

5 Dependiendo de la afección particular, o enfermedad, a tratar, en las composiciones de esta invención también pueden estar presentes otros agentes terapéuticos que se administran normalmente para tratar esa afección. Como se usa en este documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad, o afección, particular se consideran “apropiados para la enfermedad, o afección, que se va a tratar”.

10 Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, Gleevec<sup>TM</sup>, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecan, taxol, interferones y derivados de platino.

15 Otros ejemplos de agentes con los que también pueden combinarse los inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept<sup>®</sup> y Excelon<sup>®</sup>; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo, y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (MS) tales como interferón beta (por ejemplo, 20 Avonex<sup>®</sup> y Rebif<sup>®</sup>), Copaxone<sup>®</sup>, y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair<sup>®</sup>; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como ciprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes de canales iónicos, riluzol, y agentes contra el Parkinson; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como bloqueantes beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de canales de calcio y estatinas, agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes anti-leucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de 25 inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

30 Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados junto con el compuesto de esta invención en una sola composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden presentarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un periodo de tiempo, normalmente con una diferencia de tiempo entre ambos de cinco horas.

35 La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprende un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que pueden combinarse con los materiales excipientes para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de tal manera que pueda administrarse una dosificación comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de fórmula I.

40 45 En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en estas composiciones será menor de la necesaria en una monoterapia que utiliza sólo ese agente terapéutico. En estas composiciones puede administrarse una dosificación comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

50 55 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprendiera ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en el presente documento variará de aproximadamente un 50% a 100% de la cantidad presente normalmente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

60 Los compuestos de esta invención, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por ejemplo, se han usado stents vasculares para solucionar reestenosis (un reestrechamiento de la pared de los vasos después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o de activación plaquetaria. Estos efectos indeseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las Patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos típicamente son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetil-disiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno y vinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente pueden cubrirse adicionalmente por medio de una capa superior adecuada de fluo-

rosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición. Otra realización de la presente invención son dispositivos implantables recubiertos por un compuesto de esta invención.

5 Para que la invención descrita en este documento pueda entenderse mejor, se presentan los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos sólo tienen fines ilustrativos y de ninguna manera deben considerarse limitantes de esta invención.

### Ejemplos Sintéticos

10 Como se usa en este documento, el término “ $t_R$ (min)” se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique otra cosa, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención indicado es el siguiente:

15 Columna: columna YMC Pro C18 S-5 120A, 2,0 x 50 mm

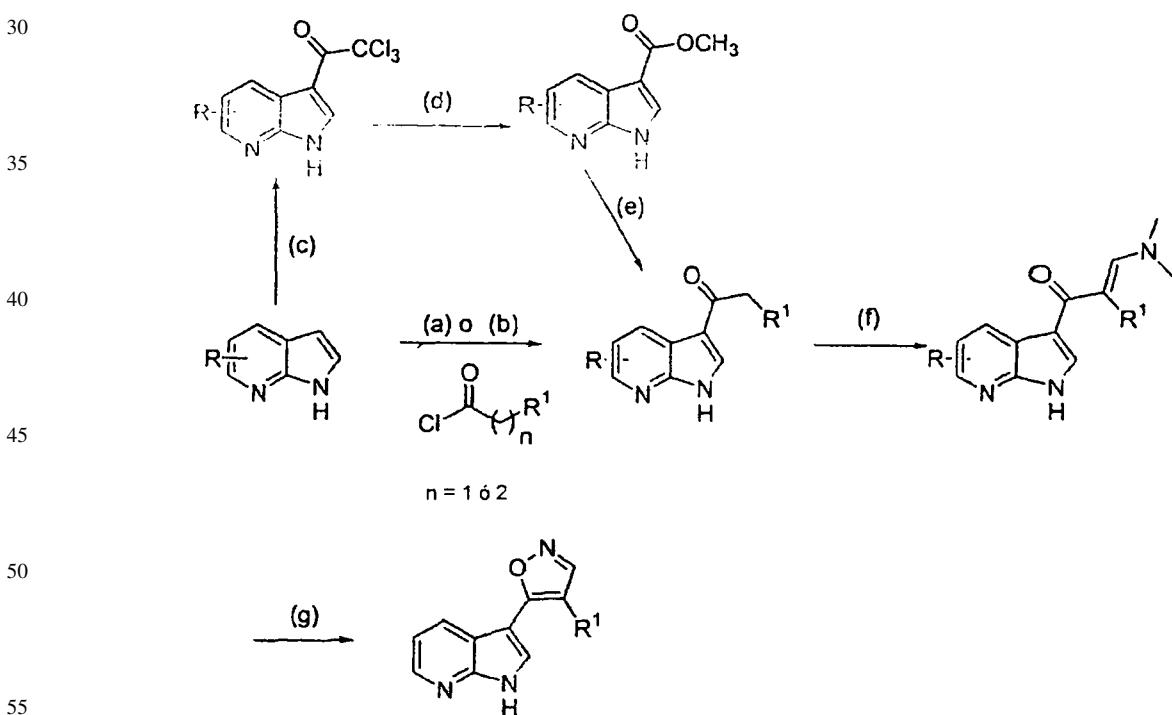
Gradiente: acetonitrilo al 10-90% + agua (Ácido fórmico al 0,1%)

20 Caudal: 1,0 ml/minuto

Detección: 225 nm.

### Preparación de azaindoles

25 Procedimiento general A

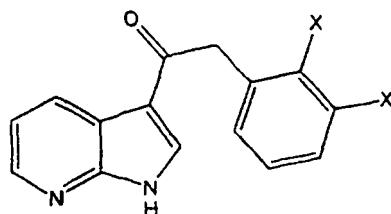


60 Reactivos y condiciones: (a)  $\text{AlCl}_3$ , DCM; (b)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CS}_2$ , 50°C; (c) cloruro de tricloroacetilo,  $\text{AlCl}_3$ , DCM; (d) Metanol,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; (e) (i) LHMDS, ácido aril-acético, THF, -78°C, 1 h. (ii) refluxo (f) reactivo de Bredereck, THF; (g). i. clorhidrato de hidroxilamina,  $\text{NaHCO}_3$ , THF refluxo, ii.  $\text{TsOH}$ , THF refluxo.

## Ejemplo 1

5

10



## 2-(2,3-Difluorofenil)-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)-etanona:

## 15 Procedimiento A: (X = F)

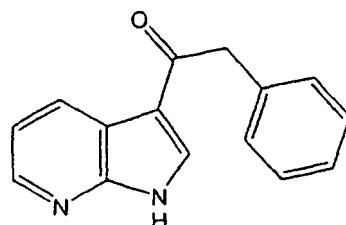
A 7-azaindol (1 g, 8,5 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (1,2 g, 9,0 mmol) en cloruro de metileno a 0°C se le añadió cloruro de (2,3-difluorofenil)-acetilo [preparado por tratamiento de ácido (2,3-difluorofenil)-acético (1,5 mg, 8,72 mmol) con cloruro de oxalilo (0,90 ml)] en cloruro de metileno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se vertió en hielo agua y se extrajo con cloruro de metileno, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró, dando 300 mg (rendimiento del 13%) del compuesto del título que se usó sin purificación. CLEM  $t_R$  = 3,00 minutos,  $\text{MH}^+$  273,1,  $\text{M}^-$  271,1.

## 20 Procedimiento B: (X = Cl)

A 7-azaindol (173 mg, 1,46 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (1,34 g, 11 mmol) en disulfuro de carbono a 50°C se le añadió cloruro de (2,3-diclorofenil)-acetilo [preparado por tratamiento de ácido (2,3-diclorofenil)-acético (300 mg, 1,46 mmol) gota a gota con cloruro de oxalilo (0,14 ml)] en  $\text{CS}_2$ . Después de calentar durante 3 horas, la solución se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró, dando 303 mg (rendimiento del 68%) del compuesto del título que se usó sin purificación. CLEM:  $t_R$  = 3,88 min; m/e 305,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 303,1 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

30

35



40

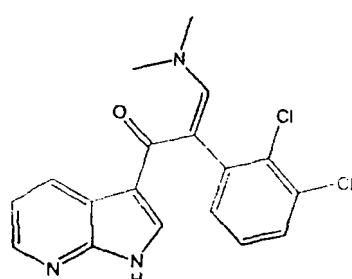
## 2-Fenil-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)-etanona

*Modificación del Procedimiento A:* A una mezcla de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridina (1,0 g, 8,46 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (3,4 g, 25,50 mmol) en cloruro de metileno seco (20 ml) se le añadió cloruro de fenilacetilo (3,27 g, 21,15 mmol) a temperatura ambiente. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 4 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. Después, el residuo se disolvió en  $\text{MeOH}$  (20 ml) y se trató con  $\text{NaOH}$  6 N (5 ml) a TA durante 2 h. La mayor parte del disolvente se evaporó y el residuo se acidificó con  $\text{HCl}$  6 N y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó con una columna ultrarrápida, dando el producto deseado (1,3 g, 65%). EM (ES-): m/e = 235,2 ( $\text{M}-\text{H}$ ); CL/Procedimiento A/2,86 min.

## 55 Ejemplo 2

60

65

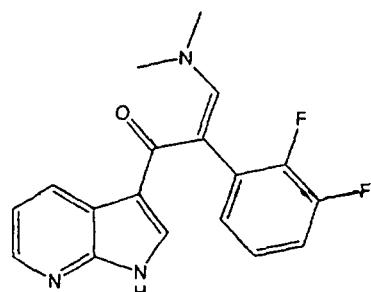


2-(2,3-Dicloro-fenil)-3-dimetilamino-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-propenona

A 2-(2,3-dicloro-fenil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-etanona (303 mg, 0,991 mmol) en 50 ml de THF se le añadió reactivo de Bredereck (952 mg, 2,99 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. La concentración 5 produjo el compuesto del título que se usó sin purificación. CLEM:  $t_R$  = 2,64 min; m/e 360,1 (M+H).

## Ejemplo 3

10



15

20

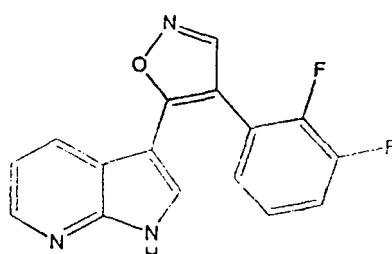
2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-propenona

A 2-(2,3-difluoro-fenil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-etanona (125 mg, 0,726 mmol) en 40 ml de THF se le añadió reactivo de Bredereck (379 mg, 2,18 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. La concentración 25 produjo el compuesto del título que se usó sin purificación. CLEM:  $t_R$  = 2,30 min; m/e 328,2 (M+H), 326,2 (M-H).

30

## Ejemplo 4

35



40

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1)

45

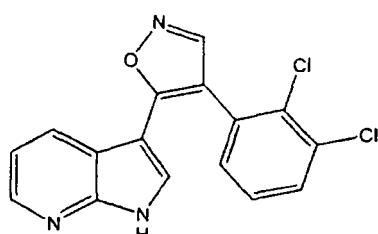
A 2-(2,3-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-propenona (358 mg, 0,997 mmol) en 100 ml de THF se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (76 mg, 1,0 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (84 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. A la solución roja se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (189 mg, 0,99 mmol) y la solución se calentó durante 2 horas más. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol del 0 al 6% en cloruro de metileno), produciendo el compuesto del título (157 mg, rendimiento del 48%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,38 (1H, s a), 8,85 (1H, s), 8,34-8,32 (1H, d), 7,89-7,87 (1H, d), 7,76-7,75 (1H, d), 7,51-7,50 (1H, d, d), 7,36-7,33 (1H, m), 7,31-7,28 (1H, m), 7,18-7,15 (1H, m). CL/EM:  $t_R$  = 3,64 min; m/e 298,1 (M+H), 296,1 (M-H).

55

## Ejemplo 5

60

65



3-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2)

A 2-(2,3-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-propenona (238 mg, 0,727 mmol) en 75 ml de THF se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (56 mg, 0,80 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (67 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. A la solución roja se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (152 mg, 0,80 mmol) y la solución se calentó durante 2 horas más. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol del 0 al 6% en cloruro de metileno, produciendo el compuesto del título (77 mg, rendimiento del 36%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,32 (1H, s a), 8,80 (1H, s), 8,33-8,32 (1H, d, d), 7,94-7,93 (1H, d, d), 7,77-7,75 (1H, d, d), 7,52-7,50 (1H, d, d), 7,49-7,48 (1H, d), 7,47-7,44 (1H, m) 7,19-7,16 (1H, d, d).

CL/EM: t<sub>R</sub> = 2,36 min; m/e 330,09 (M+H), 328,05 (M-H).

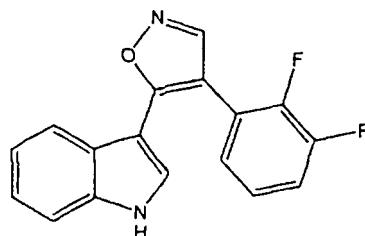
Se aplicaron diversos procedimientos para la formación del anillo isoxazol:

1. Clorhidrato de hidroxilamina (5 equiv.), acetato sódico (6 equiv.), etanol, reflujo.
2. (a) Clorhidrato de hidroxilamina, NaHCO<sub>3</sub>, THF, reflujo; (b) ácido *p*-toluenosulfónico, THF, reflujo.
3. Clorhidrato de hidroxilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etanol, reflujo.

Los siguientes ejemplos 6-21 se prepararon por procedimientos descritos anteriormente (Ejemplos 1-5). Varios de los derivados de 7-azaindol 5-sustituidos de partida se prepararon por procedimientos similares a los descritos en la bibliografía (Heterocycles 1999, 50 (2), 1065; Tetrahedron Letters 1998, 39, 5355).

25

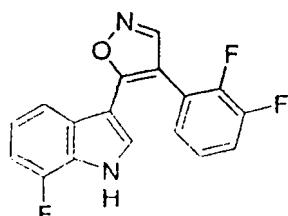
## Ejemplo 6

40 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-indol (29)

M+ 297,1; M- 295,2; t<sub>R</sub> = 4,06 minutos; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6) δ 11,80 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (t, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 4,06 min; m/e 297,1 (M+H), 295,2 (M-H).

45

## Ejemplo 7

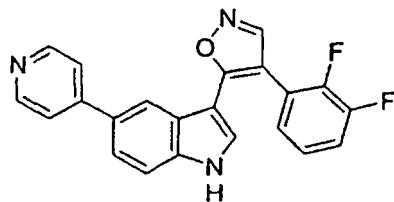
60 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-7-fluoro-1*H*-indol (33)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,37 (1H, s a), 8,85 (1H, s), 7,655-7,650 (1H, d), 7,51-7,50 (1H, c), 7,39-7,37 (1H, d), 7,34-7,28 (2H, cm), 7,09-7,06 (2H, m). CL/EM: t<sub>R</sub> 4,24 min; m/z 315,06 (M+H), 313,17 (M-H).

65

## Ejemplo 8

5



10

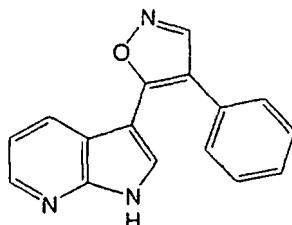
## 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piridin-4-il-1H-indol (34)

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 2H) CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,3 min; m/z 374,0 (M+H), 372,1 (M-H).

## Ejemplo 9

20

25



30

## 3-[4-Fenil-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (35)

35 A una solución de 2-fenil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (200 mg, 0,85 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió *terc*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametil-metanodiamina (reactivo de Bredereck) (440 mg, 2,52 mmol). La solución se calentó a 60°C durante 3 h y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en etanol (5 ml). Después, a esta solución en etanol se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (300 mg, 4,32 mmol) y acetato sódico (420 mg, 5,12 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h, se enfrió y se vertió en una solución acuosa de NaHCO3. El producto bruto se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de la purificación por HPLC Gilson, se obtuvo el producto puro en forma de polvo (130 mg, 0,50 mmol, 59%).

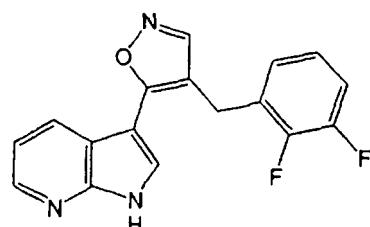
40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,19 min; m/e 262,2 (M+H), 260,2 (M-H)

45

## Ejemplo 10

50

55



## 60 3-[4-(2,3-Difluoro-bencil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (36)

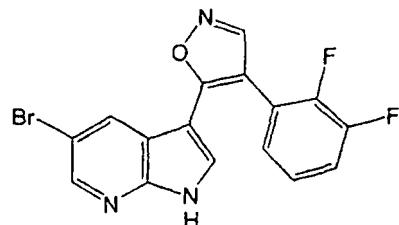
65  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 4,14 (s, 2H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,55 min; m/e 312,2 (M+H), 310,2 (M-H).

65

Ejemplo 11

5

10

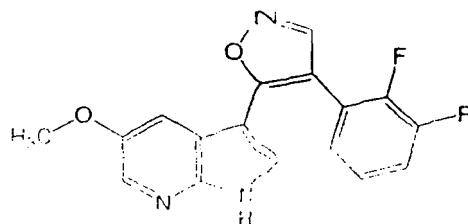
15 *5-Bromo-3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (37)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,67 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 2H). CL/EM: t<sub>R</sub> 4,00 min; m/e 376 (M+H), 374 (M-H).

20 Ejemplo 12

25

30

35 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (38)*

La reacción de Friedel-Craft de cloruro de aluminio, cloruro de 2,3-difluorofenilacetilo y 5-metoxi-7-azaindol se realizó a 0°C. Los procedimientos restantes se realizaron como se ha descrito para el Ejemplo 2-5,

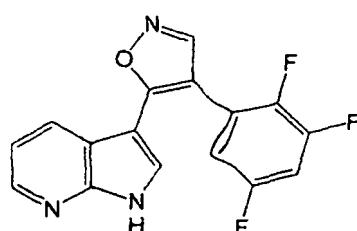
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,69 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,5 min; m/e 328 (M+H), 326,1 (M-H).

40

Ejemplo 13

45

50

55 *3-[4-(2,3,5-Trifluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (39)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona-d6) δ: 8,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H) 8,24 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H) 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,5 min; m/e 328 (M+H), 326,1 (M-H).

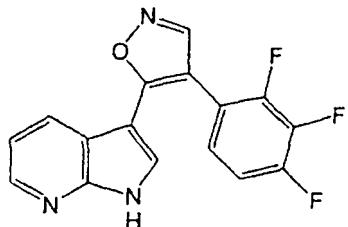
60

65

# ES 2 297 498 T3

Ejemplo 14

5



10

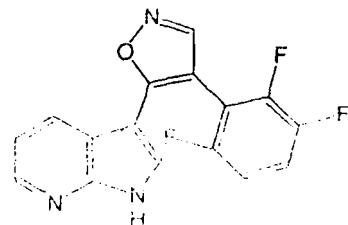
15 3-[4-(2,3,4-*Trifluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (40)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona-d6) δ: 8,63 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H) 8,36 (m, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 1H) 7,20 (m, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 3,4 min; m/e 316 (M+H), 314,1 (M-H).

20

Ejemplo 15

25



30

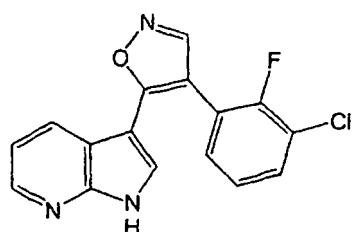
35 3-[4-(2,3,6-*Trifluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (41)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,45 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 3,38 min; m/e 316 (M+H), 314,1 (M-H).

40

Ejemplo 16

45



50

55 3-[4-(3-Chloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (42)

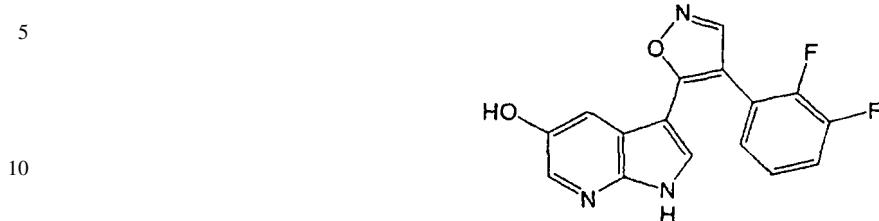
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 3,37 min; m/e 314 (M+H), 312 (M-H).

60

65

# ES 2 297 498 T3

## Ejemplo 17

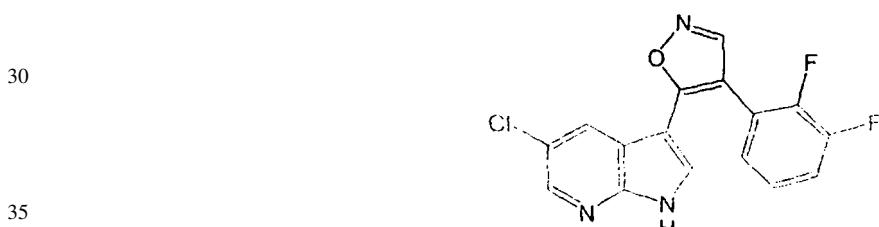


### 15 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (43)

El derivado de 5-hidroxi se obtuvo por la reacción de Friedel-Craft de cloruro de aluminio, cloruro de 2,3-difluorofenilacetilo y 5-metoxi-7-azaindol a temperatura ambiente. Los procedimientos restantes se realizaron como se ha descrito en los Ejemplos 2-5 para producir el producto del título.

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,11 (s, 1H), 9,40 (a, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,98 min; m/e 314 (M+H), 312,1 (M-H).

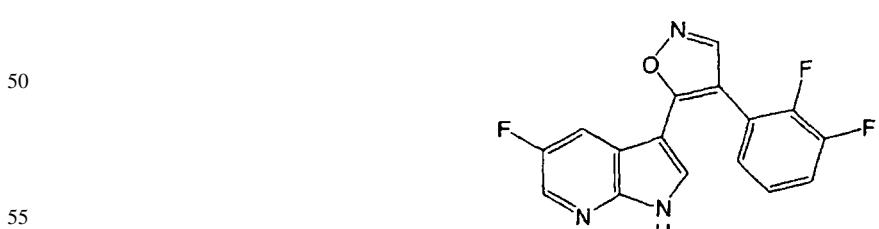
## 25 Ejemplo 18



### 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (44)

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,67 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,54 (1H, m), 7,37-7,28 (m, 2H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  4,00 min; m/e 331,9 (M+H), 330 (M-H).

## 45 Ejemplo 19

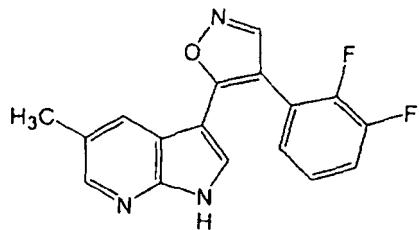


### 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (45)

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,59 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,34 (1H, s); 7,87, (1H, d); 7,61-7,59 (1H, m); 7,54-7,45 (1H, m); 7,39-7,1 (2H, m); 2,43 (3H, s). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,69 min; m/e 316,2 (M+H), 314,1 (M-H).

# ES 2 297 498 T3

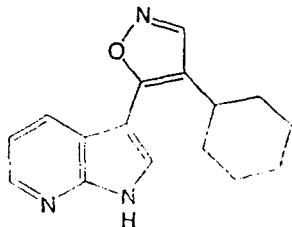
Ejemplo 20



15 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (46)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,24 (1H, s a), 8,83 (1H, s), 8,184-8,180 (1H, d), 7,68-7,67 (2H, m), 7,52-7,51 (1H, cm), 7,35-7,29 (2H, cm), 2,38 (3H, s). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,6 min; m/e 312,0 (M+H), 310,1 (M-H).

20 Ejemplo 21



35 *3-(4-Ciclohexil-isoxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (47)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,38 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,90-1,72 (complejo, 5H), 1,50-1,24 (complejo, 5H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,49 min; m/e 268,2 (M+H), 266,25 (M-H).

40

Ejemplo 22



55 *3-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (48)*

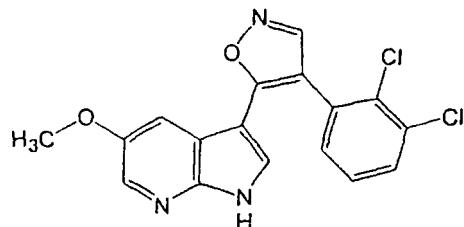
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,01 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,3 min; 345,9 (M+H), 344 (M-H).

65

## Ejemplo 23

5

10



## 3-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (49)

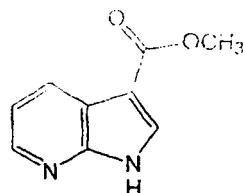
15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J$  = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,9 min; m/e 359,9 (M+H), 358 (M-H).

20 *Preparación de 3-(4-piridin-2-il-isoxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Ejemplo 24 (50)*

## Ejemplo 24

25

30



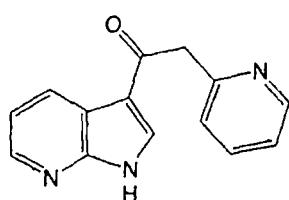
## Etapa A

35 *Éster metílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico*

40 Se preparó 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona usando los procedimientos descritos en el Procedimiento G. A una solución de esta triclorocetona (350 mg, 1,33 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió trietilamina (2 ml) a TA. La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se lavó con agua y el producto bruto se secó en la bomba para el uso directo (200 mg, 1,13 mmol, 85%). EM (ES+): m/e = 177,1 (M+H); CL: 2,2 min.

45 Ejemplo 25

50



## 55 Etapa B

## 2-Piridin-2-il-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona

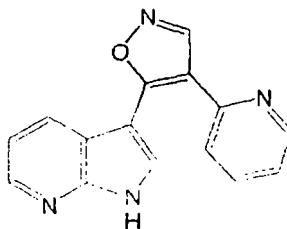
60 A una solución de éster metílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol) y clorhidrato del ácido 2-piridinil-acético (440 mg, 2,53 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se le añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 10 ml, 10,0 mmol) a -78°C. La solución se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a TA. Después de agitar a TA durante 30 min más, la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 14 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO3 ac. La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó. El residuo se usó directamente para la siguiente reacción.

65

## Ejemplo 26

5

10



## 15 3-(4-Piridin-2-il-isoxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50)

El residuo obtenido anteriormente se convirtió en 3-(4-piridin-2-il-isoxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (31 mg, 0,12 mmol) usando los procedimientos de formación de isoxazol descritos.

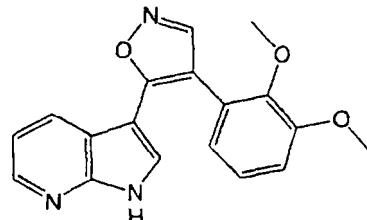
20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,49 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,93 (dt, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,26 (dd, 1H)

## 25 Ejemplo 27

25

30

35



Se preparó 3-[4-(2,3-dimetoxy-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (51) por los procedimientos descritos para el Ejemplo 24.

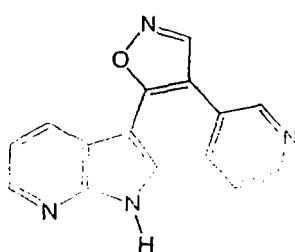
40

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,14 min; m/e 322,2 (M+H), 320,2 (M-H)

## 45 Ejemplo 28

50

55



60 Se preparó 3-(4-piridin-3-il-isoxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (52) por los procedimientos descritos para el Ejemplo 24.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  1,55 min; m/e 263,2 (M+H), 261,2 (M-H).

65

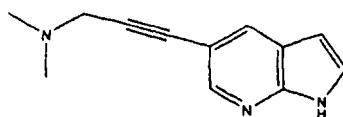
Preparación de (3-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-prop-2-inil)-dimetil-amina,  
Ejemplo 30 (53)

Etapa A

5

Ejemplo 29

10



Dimethyl-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-prop-2-inil]-amina

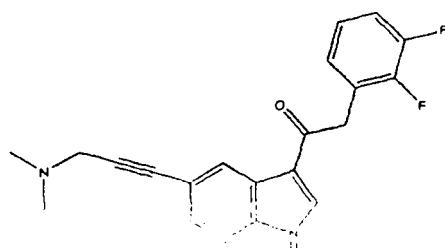
15

A un tubo con tapón a rosca se le añadieron 8,1 mg (0,0425 mmol) de CuI, 18 mg (0,0256 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y 207 mg (0,8483 mmol) de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Los sólidos secos se diluyeron con 1 ml de DMF seca, se burbujeó una corriente de  $\text{N}_2$  a través de la solución durante 10 minutos, después se añadieron 182,6  $\mu\text{l}$  (1,7 mmol) de dimetil-prop-2-inil-amina y la reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 10 ml de DCM y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a sequedad, produciendo un material bruto de 189 mg. La EM mostró un ión  $\text{M}^+$  de 200,05 que confirmó la estructura anterior. El material bruto se llevó a la siguiente etapa.

25 Etapa B

Ejemplo 30

30



40

2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-etanona

45

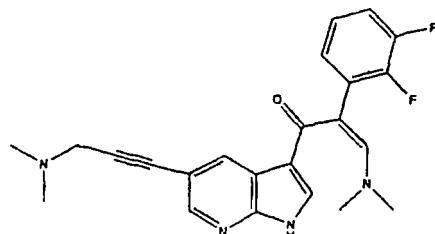
Se agitaron 189 mg de dimethyl-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-prop-2-inil]-amina bruta en 5 ml de DCM con  $\text{AlCl}_3$  (4 equivalentes) durante 30 minutos. Se añadieron dos equivalentes de cloruro de (2,3-difluoro-fenil)-acetilo y la reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La CL/EM mostró que la reacción se había completado y se trató en condiciones convencionales. La cromatografía en columna de fase normal produjo 101 mg de 2-(2,3-difluoro-fenil)-1-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-etanona con un rendimiento en dos etapas del 33%. Tiempo de retención de CL/EM de 1,83 minutos.  $\text{M}^+$  354,17,  $\text{M}^-$  352,1

50

Etapa C

Ejemplo 31

55



2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimethylamino-1-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-propenona:

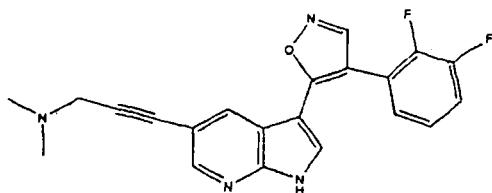
65

Procedimiento como se ha descrito previamente. El material bruto se llevó a la siguiente etapa. Tiempo de retención de CL/EM 1,99 minutos.  $\text{M}^+$  409,18.

Etapa D

Ejemplo 32

5



(3-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-prop-2-inil)-dimetil-amina (53)

15

Procedimiento como se ha descrito previamente. Purificación por cromatografía en columna de fase inversa, produciendo 20 mg (rendimiento del 18,7% en dos etapas).

20

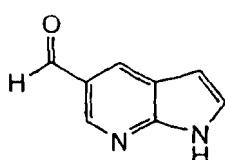
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 500 MHz) δ: 12,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,4 (s, 2H) ppm; MS (FIA) 379,35 (M+H); HPLC 2,16 min. CL/EM: t<sub>R</sub> 2,16 min; m/e 379,35 (M+H), 377,3 (M-H).

25

Preparación de {3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil}-dimetil-amina, Ejemplo 35 (54)

Ejemplo 33

30



35

Etapa A

*1H-Pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehido*

40

A 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,5 g, 7,61 mmol) en THF (200 ml) a -78°C, en atmósfera de nitrógeno, se le añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos, 15,2 mmol, 6,1 ml) y la solución de reacción se agitó con un motor situado en la parte superior. Despues de 1 h, el gel naranja resultante se inactivó con formiato de metilo (4,56 g, 76 mmol) y la solución de reacción se dejó calentar lentamente a 23°C. La solución se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), dando 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehido (0,68 g, rendimiento del 61%) en forma de un sólido amarillo.

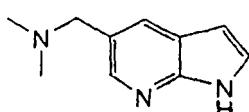
45

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 500 MHz) δ: 12,17 (1H, s a), 10,09 (1H, s), 8,77-8,76 (1H, d), 8,49-8,48 (1H, d), 7,65-7,64 (1H, d), 6,68-6,67 (1H, d). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,18 min; m/e 146,9 (M+H), 144,9 (M-H).

50

Ejemplo 34

55



60

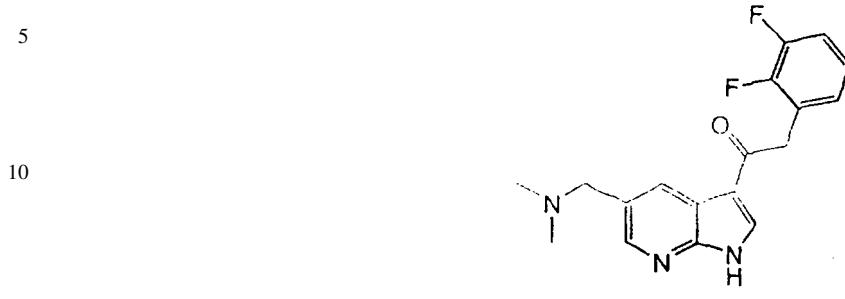
Etapa B

*Dimetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amina*

65

A 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehido (114 mg, 0,78 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron clorhidrato de dimetil-amina (127 mg, 1,56 mmol), NaOH (31,2 mg, 0,78 mmol) y cianoborohidruro sódico (49 mg, 0,78 mmol) y la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) produciendo dimetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amina (44 mg, rendimiento del 33%) que se usó sin purificación. EM: m/e 176,1 (M+H).

Ejemplo 35

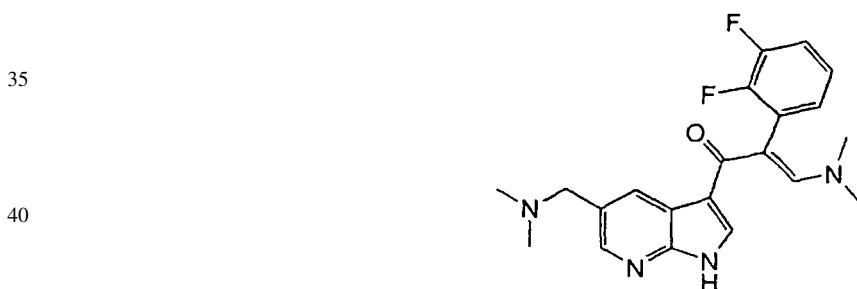


Etapa C

20 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(5-dimethylaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona

25 Se agitaron dimetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amina (44 mg, 0,25 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (167 mg, 1,25 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió cloruro de (2,3-difluoro-fenil)-acetilo (96 mg, 0,50 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 4 h. Se inactivó con metanol (20 ml) y agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). L cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol) produjo 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(5-dimethylaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (20 mg, rendimiento del 24%). CLEM  $t_R$  = 1,64 min, m/z  $\text{MH}^+$  330,1, M-328,2

30 Ejemplo 36

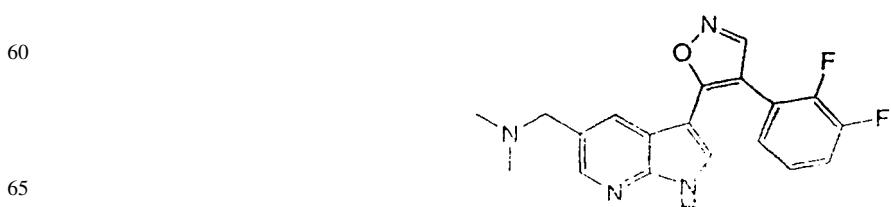


Etapa D

45 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimethylamino-1-(5-dimethylaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propenona

50 A 2-(2,3-difluoro-fenil)-1-(5-dimethylaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (20 mg, 0,061 mmol) en THF (5 ml) se le añadió reactivo de Bredereck (53 mg, 0,31 mmol) y la reacción se calentó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La concentración a vacío reducido dio el compuesto del título en forma de un aceite rojo que se usó tal como se obtuvo. CL/EM:  $t_R$  1,60 min; m/e 385,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 358,2(-27), 356,3 ( $\text{M}-\text{H}$ )

55 Ejemplo 37



## Etapa E

## {3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil}-dimetil-amina (54)

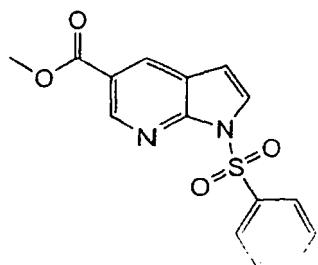
5 A 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(5-dimetilaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propenona (23 mg, 0,61 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron acetato sódico (30 mg, 0,37 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (21 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 14 h, la solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración dio un aceite ámbar. La cromatografía preparativa de fase inversa dio 4,5 mg (rendimiento del 21%).

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,60 (1H, s a), 9,65 (1H, s muy a (TFA)), 8,80 (1H, s), 8,422-8,419 (1H, d), 8,382-8,361 (1H, d), 7,778-7,771 (1H, d), 7,54-7,49 (1H, cm), 7,38-7,28 (2H, cm), 4,46-4,44 (2H, d), 2,76-2,71 (6H, d). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  1,98 min; m/e 355,2 (M+H), 353,31 (M-H).

15 *Preparación de {3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-metanol, Ejemplo 41 (55)*

## Ejemplo 38

20



25

30

## Etapa A

35 *Éster metílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico*

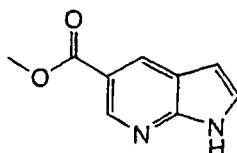
Con una purga de  $\text{N}_2$ , se cargaron 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 g, 2,8 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,75 ml, 5,4 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (64 mg, 0,28 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,45 g, 1,7 mmol) y MeOH (5,0 ml, 120 mmol) en 20 ml de DMF. El recipiente se purgó con CO durante 5 minutos y se equipó con un tubo condensador con globo de CO. La reacción se calentó a 100°C durante 6 horas y se controló por TLC ( $f_{\text{R}}$  de 5-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina = 0,72,  $f_{\text{R}}$  de éster metílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico = 0,43,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Después de 6 horas, la reacción se retiró del calor, se diluyó hasta un volumen de 100 ml con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más cantidad de agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se secó al vacío. El polvo amarillo resultante se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta que se recuperó todo el material. Rendimiento de 0,94 g, polvo blanco.

50  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).

50

## Ejemplo 39

55



60

## Etapa B

65 *1H-Pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico éster metílico del ácido*

Una suspensión de éster metílico del ácido 1-(Tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (5,4 g, 16 mmol) en MeOH (100 ml) con NaOMe en MeOH (20 ml, al 25% en peso., exceso) se calentó a 65°C durante 1 hora. El material resultante se concentró en MeOH, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y el pH se ajustó a 6 con HCl 1 N.

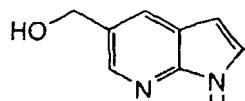
# ES 2 297 498 T3

La solución acuosa se repartió con EtOAc (100 ml) y la extracción orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se secó al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una elución de 99:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH a 92:8 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH. Rendimiento de 1,8 g, polvo beige.

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 9,7 (s a, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,0 (s, 3H).

## Ejemplo 40

10



15

## Etapa C

20 *(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanol*

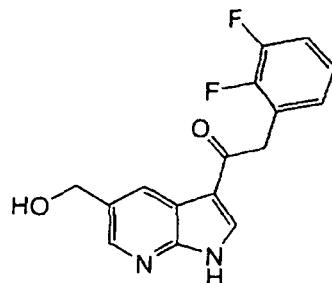
A éster metílico del ácido *1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxílico (75 mg, 0,394 mmol) en THF a 0°C se le añadió hidruro de litio y aluminio (45 mg, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se dejó enfriar y se inactivó con agua. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), produciendo (*1H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol (57 mg, rendimiento del 98%).

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 11,50 (1H, s a), 8,166-8,163 (1H, d), 7,862-7,860 (1H, d), 7,43-7,42 (1H, d), 6,41-6,40 (1H, d), 5,10-5,08 (1H, t), 4,58-4,57 (2H, d). FIA MS, m/z  $\text{MH}^+$  149,1.

30

## Ejemplo 41

35



40

45

## Etapa D

50 *2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona*

Se agitaron (*1H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-metanol (57 mg, 0,39 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (160 mg, 1,15 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió cloruro de (2,3-difluoro-fenil)-acetilo (219 mg, 1,15 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 14 h. Se inactivó con metanol (10 ml) y agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Esto produjo 3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-*1H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il del ácido (2,3-difluoro-fenil)-acético ( $t_R$  de CLEM = 4,04 min, m/z  $\text{MH}^+$  457,0 M- 455,1) que se recogió en metanol (5 ml), se trató con  $\text{NaOH}$  1 N (1 ml) y se agitó durante 3 h. Se diluyó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 7 con  $\text{NaHSO}_4$  al 10%. La concentración dio el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (93 mg, rendimiento del 80%).

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,51 (1H, s a), 8,63 (1H, s), 8,41-8,40 (1H, d), 8,29 -8,28 (1H, d), 7,34530 (1H, m), 7,20- 7,15 (2H, cm), 5,23-5,20 (1H, c) 4,60-4,53 (2H, d), 4,39-4,38 (2H, s). CL/EM:  $t_R$  2,55 min; m/e 303,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 301,2 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

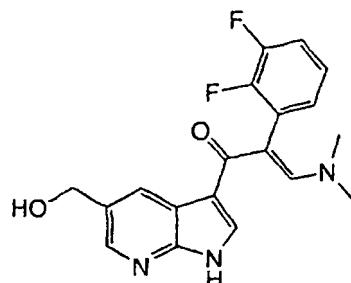
65

## Ejemplo 42

5

10

15



## 20 Etapa E

2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona

A 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (93 mg, 0,31 mmol) en THF (15 ml) se le añadió reactivo de Bredereck (500 ml, 2,4 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante una noche. La concentración a vacío reducido dio el compuesto del título en forma de un aceite rojo, que se usó tal como se obtuvo. CL/EM:  $t_R$  2,72 min; m/e 359,1 (M+H), 356,2 (M-H).

## 30 Ejemplo 43

35

40



## 45 Etapa F

{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-metanol (55)

A 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona (110 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofuran (20 ml) se le añadieron carbonato ácido sódico (39 mg, 0,46 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (32 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 5 h, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se calentó durante 14 h más. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración dio un aceite ámbar. La cromatografía preparativa de fase inversa produjo {3-[4-(2-Fluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-metanol (3,0 mg, rendimiento del 3%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,30 (1H, s a), 8,40 (1H, s), 8,295-8,292 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,685-7,680 (1H, d), 7,54-7,49 (1H, cm), 7,38- 7,16 (2H, cm), 7,06 (1H, t), 4,57 (2H, s). CL/EM:  $t_R$  2,81 min; m/e 328,1 (M+H), 326,2 (M-H).

60

65

Preparación de *{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-dimetil-amina*, Ejemplo 44 (56)

## Ejemplo 44

5

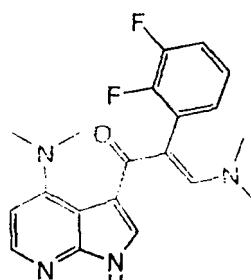


2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona

20 Se agitaron 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (230 mg, 1,69 mmol) (Org. Lett. 2003, 5(26), 5023) y  $\text{AlCl}_3$  (678, 5,1 mmol) en cloruro de metíleno (30 ml) durante 0,5 h. A esta mezcla se le añadió cloruro de 2,3-(difluoro-fenil)-acetilo (644 mg, 3,38 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 14 h. Se inactivó con metanol (50 ml) y agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol) produjo 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (448 mg, rendimiento del 91%). CL/EM:  $t_R$  3,16 min; m/e 287,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 285,2 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

## Ejemplo 45

30



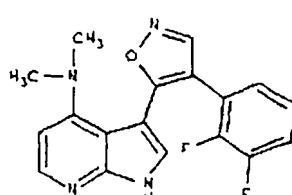
2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(4-dimetilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona

45 A 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (428 mg, 1,15 mmol) en THF (50 ml) se le añadió reactivo de Bredereck (1,6 ml, 7,7 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante una noche. La concentración a vacío reducido dio un aceite rojo, que se usó tal como se obtuvo en forma de una mezcla (1:1) de 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(4-dimetilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona y 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona CL/EM:  $t_R$  1,75 min; m/e 371,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 342,2 ( $\text{M}-27$ ) y  $t_R$  2,58 min; m/e 346,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 344,0 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

50

## Ejemplo 46

55

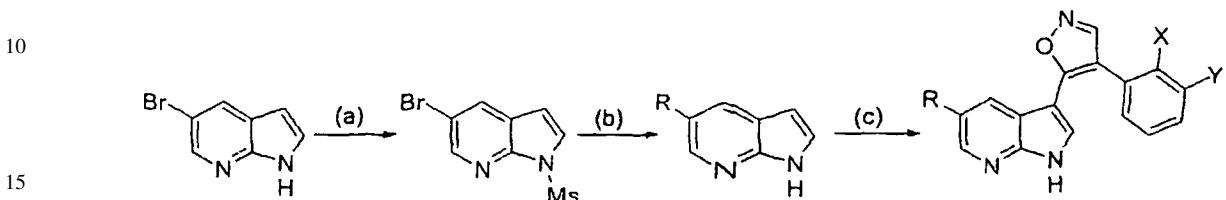


{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}-dimetil-amina (56)

65 A una mezcla (1:1) de 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(4-dimetil-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona y 2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propenona (110 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron carbonato ácido sódico (39 mg, 0,46 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (32 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 5 h, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico

(cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h más. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración dio un aceite ámbar. La cromatografía preparativa de fase inversa produjo (3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-dimetil-amina (3,0 mg, rendimiento del 3%). H RMN ( $\text{dmso}$ ): 13,3-12,9 (1H, s muy a), 9,02 (1H, s), 8,13-8,12 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,44-7,39 (1H, m), 7,23-7,13 (2H, cm), 6,71-6,70 (1H, d), 2,81 (6H, s). CL/EM  $t_R$  2,1 min; m/e 341,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 339,1 ( $\text{M}-\text{H}$ )

5 Procedimiento general B



Reactivos y condiciones: (a) (i)  $\text{NaH}$ , THF, TA (ii) cloruro de metanosulfonilo; (b)  $\text{R-B(OR)}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M,  $\text{PdCl}_2$  (dppf), DMF; (c) (i) cloruro de fenilacetilo sustituido,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (ii) Reactivo de Bredereck, THF, reflujo (iii)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ , THF, reflujo.

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

Preparación de 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-pyridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, Ejemplo 47 (57)

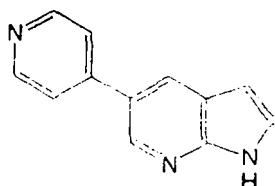
Ejemplo 47

Etapa A

5-Bromo-1-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

A una solución de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (600 mg, 3,06 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió  $\text{NaH}$  (246 mg, 6,12 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 30 min antes de la adición de cloruro de metanosulfonilo (540 mg, 4,80 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más y se vertió en agua (50 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío, produciendo un sólido blanco (780 mg, 93%). El producto bruto se usó directamente para la siguiente reacción. CL/EM:  $t_R$  3,26 min; (m/e = 275,0, 276,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ,  $\text{M}+2+\text{H}$ )).

Ejemplo 48

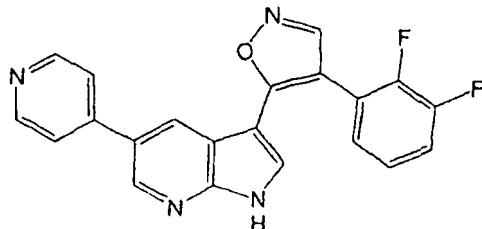


Etapa B

5-Pyridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

A una solución de 5-bromo-1-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (140 mg, 0,51 mmol) y ácido 4-piridinilbórico (125 mg, 1,02 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso (2 M, 1,3 ml, 2,6 mmol). Después, a esta suspensión se le añadió  $\text{PdCl}_2$  (dppf) (20 mg, 0,025 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, el matraz se tapó con un tabique, se calentó a 80°C durante 9 h y se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se disolvió de nuevo en  $\text{MeOH}$  (10 ml). A esta solución en metanol se le añadió una solución 6 N de  $\text{NaOH}$  (2 ml) y la mezcla de reacción básica resultante se calentó a 50°C durante 3 h. Después de evaporar el  $\text{MeOH}$ , el residuo acuoso se acidificó con  $\text{HCl}$  6 N a pH = 2. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con  $\text{HCl}$  2 N. Después, el filtrado ácido se neutralizó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El producto bruto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en la bomba para el uso directo (60 mg, 0,31 mmol). CL/EM:  $t_R$  1,96 min; m/e 196,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Ejemplo 49



15 Etapa C

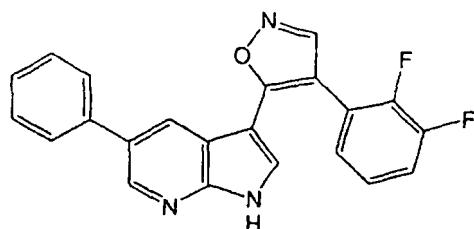
*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (57)*

20 Se convirtió 5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60 mg, 0,31 mmol) en 3-(4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il)-5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60 mg, 0,16 mmol) usando el Procedimiento A.

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,65 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H) (base libre). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,5 min; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

25

Ejemplo 50



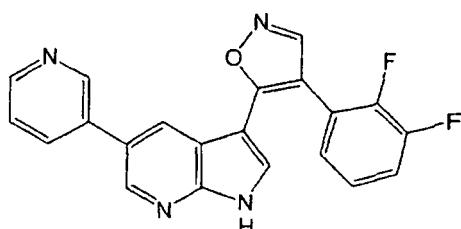
40

*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (58)*

45  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,53 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,34 (m, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  4,2 min; m/e 374 (M+H), 372,1 (M-H).

45

Ejemplo 51



60

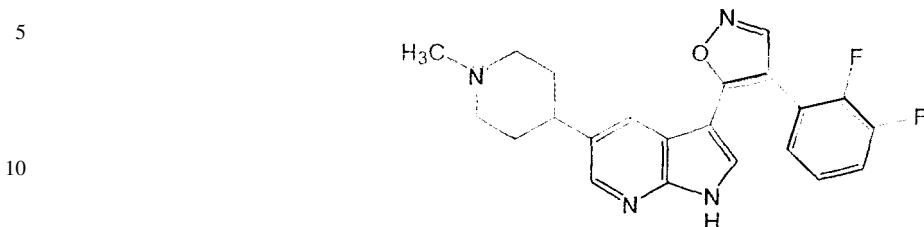
*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (59)*

65  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,58 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 1H. CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,5 min; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

65

# ES 2 297 498 T3

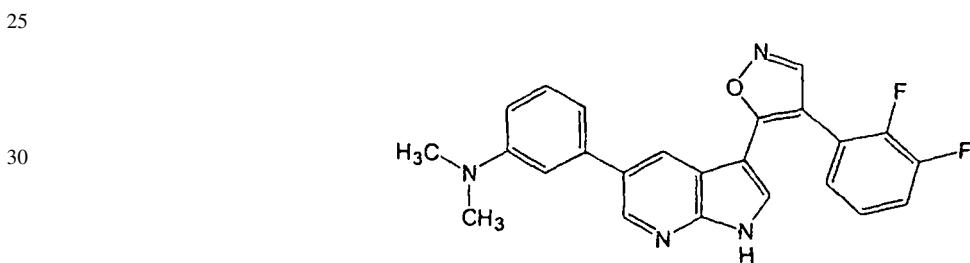
## Ejemplo 52



15 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60)*

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,40 (s, 1H), 9,55 (a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (d, 3H), 2,03 (d, 2H), 1,84 (m, 2H). CL/MS :  $t_{\text{R}}$  2,1 min; m/e 395 (M+H), 393 (M-H).

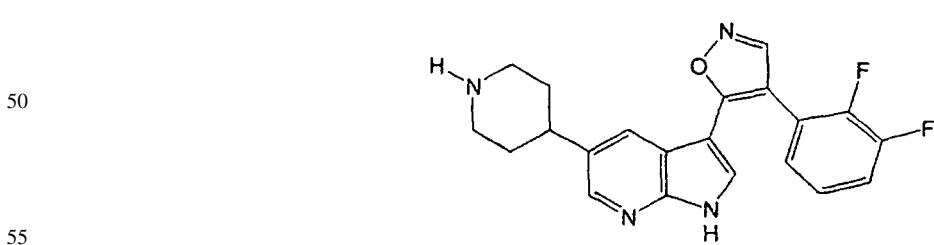
## Ejemplo 53



35 *(3-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil)-dimetil-amina (61)*

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,48 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (m, 2H), 2,96 (s, 6H). CL/EM :  $t_{\text{R}}$  3,4 min; m/e 417 (M+H), 415 (M-H).

## Ejemplo 54

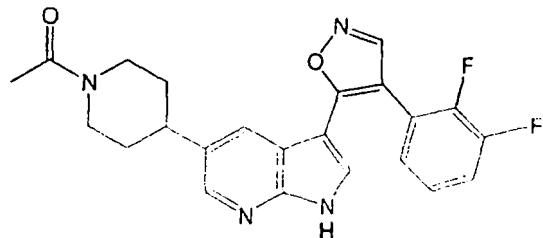


55 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (62)*

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,40 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,66 (a, d, 1H), 8,34 (a, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 3,40 (a, d, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,93 (a, d, 2H), 1,78 (m, 2H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,1 min; m/e 381 (M+H), 379 (M-H).

Ejemplo 55

5



15

*1-(4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piperidin-1-il)-etanona (63)*

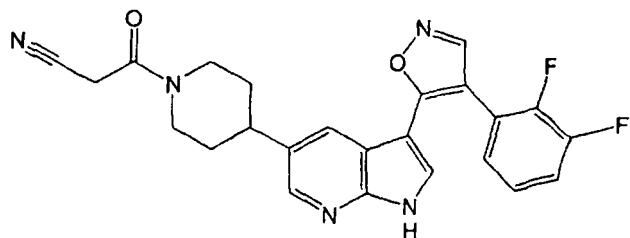
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 4,51 (d, a, 1H), 3,90 (d, a, 1H), 3,11 (td, 1H), 2,85 (tt, 1H), 2,51 (td, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,71 (t, a, 2H), 1,46-1,25 (m, 2H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,0 min; m/e 423 (M+H), 421 (M-H).

20

Ejemplo 56

25

30



35

*3-(4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo (64)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,34 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 4,48 (d, a, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,78 (d, a, 1H), 3,15 (td, 1H), 2,88 (tt, 1H), 2,69 (td, 1H), 1,75 (d, a, 2H), 1,56 (cd, 1H), 1,35 (cd, 1H). CL/EM : t<sub>R</sub> 3,2 min; m/e 448 (M+H), 446 (M-H).

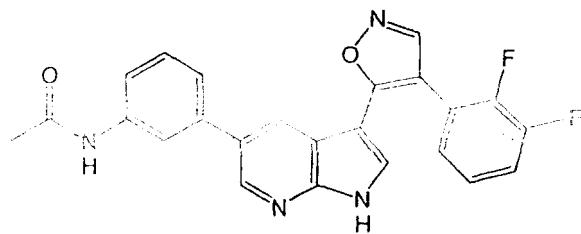
40

Ejemplo 57

45

50

55



60

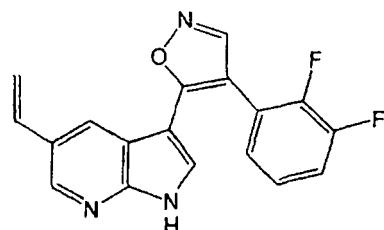
*N-(3-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (65)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,51 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (d, solapamiento, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,09 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,5 min; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

65

## Ejemplo 58

5



10

15 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (66)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,44 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 11,0, 17,5 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 3,8 min; m/e 324 (M+H), 322 (M-H).

20

## Ejemplo 59

25



30

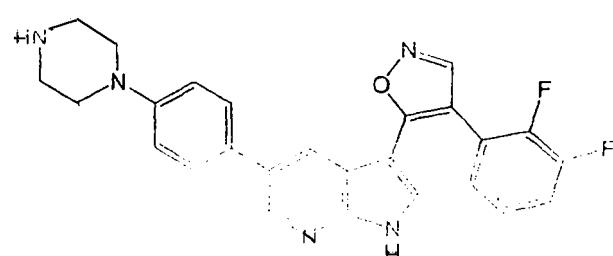
35 5-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ona (67)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,47 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 2,8 min; m/e 391 (M+H), 389 (M-H).

40

## Ejemplo 60

45



50

55 3-4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(4-piperazin-1-il-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (68)

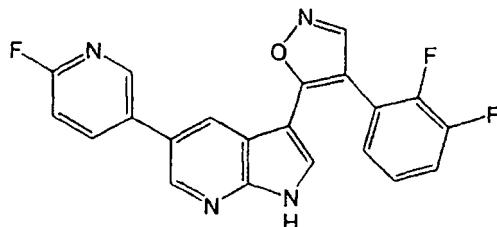
60

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,46 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (a, 2H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,43 (a, 4H), 3,25 (a, 4H), 2,32 (s, 4, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 2,4 min; m/e 458,2 (M+H), 456,2 (M-H).

65

## Ejemplo 61

5



10

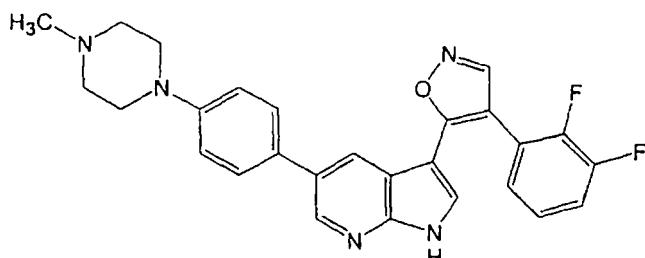
15 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (69)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (dt, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 2,37 (s, 2,8H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,8 min; m/e 393,1 (M+H), 391,2 (M-H).

20

## Ejemplo 62

25



30

35

*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina metanosulfonato (70)*

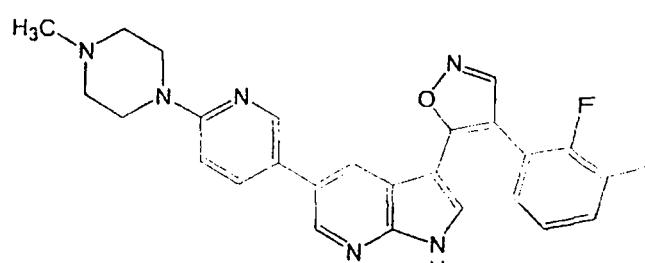
40

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: DMSO-d6: 12,45 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,20-3,02 (a, 4H), 2,72 (a, 4H), 2,30 (s, 6H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,4 min; m/e 472,2 (M+H), 470,4 (M-H).

45

## Ejemplo 63

50



55

60

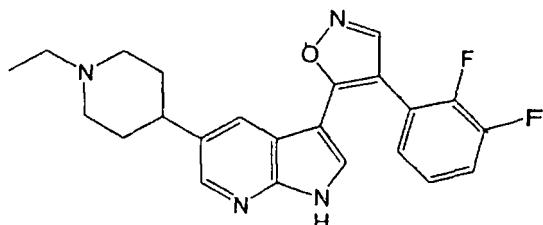
*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (71)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,50 (s, 1H), 9,70 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 3,80 (a, 4H), 3,15 (a, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,31 (s, 2,8H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,2 min; m/e 473,3 (M+H), 471,4 (M-H).

65

## Ejemplo 64

5



10

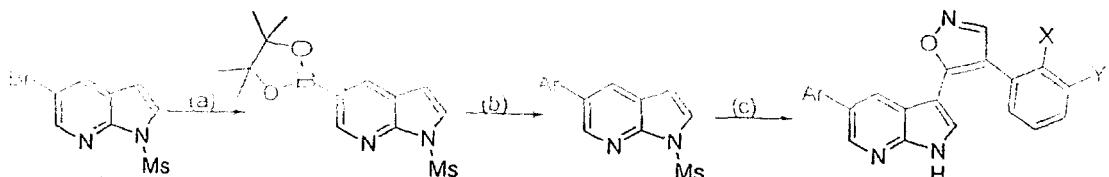
## 15 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(1-etil-piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (72)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD3OD) δ: 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 3,63 (d, a, 2H), 3,18 (c, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,13 (d, a, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,38 (t, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,1 min; m/e 409,4 (M+H), 407,4 (M-H).

20

## Procedimiento general C

25



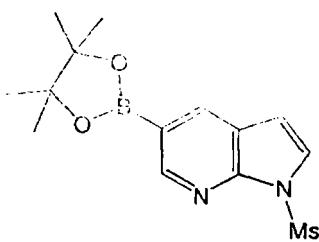
30

Reactivos y condiciones: (a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, PdCl<sub>2</sub>(dppf), dioxano, 80°C; (b) Ar-Br o Ar-I, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF, 80°C; (c) (i) cloruro de fenilacetilo sustituido, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ii) Reactivo de Bredereck, THF, refluxo (iii) H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOAc, THF, refluxo.

40

## Ejemplo 65

45



50

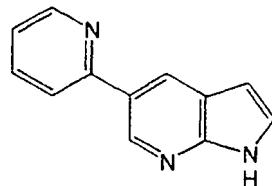
## 55 1-Metanosulfonil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 5-bromo-1-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,40 g, 5,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,42 g, 5,6 mmol) y KOAc (15,3 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (250 mg, 0,31 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se calentó a 80°C durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo se recogió en hexano (50 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El sólido parduzco bruto se usó sin purificación. EM (ES+): m/e = 241,0 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); CL: 2,33 min. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,62 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,34 (s, 12H) ppm.

65

## Ejemplo 66

5



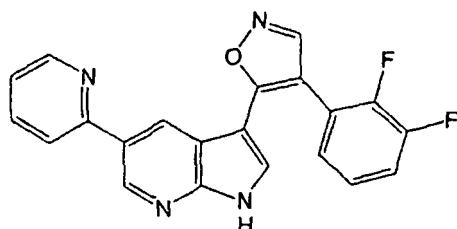
10

## 5-Piridin-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

15 A una solución de 1-metanosulfonil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (300 mg, 0,93 mmol) y 2-bromopiridina (150 mg, 0,95 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 1,9 ml, 3,8 mmol). Despues, a esta suspensión se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (60 mg, 0,075 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. Despues, el matraz se tapó con un tabique, se calentó a 80°C durante 9 h y se vertió en agua (30 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con una solución 6 N de NaOH (2 ml) a 50°C durante 3 h. Despues de evaporar el MeOH, el residuo acuoso se acidificó con HCl 6 N hasta pH = 8. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en la bomba para el uso directo (100 mg de sólido blanquecino, 0,51 mmol). EM (ES+): m/e = 196,1 (M+H); CL: 2,04 min.

## 25 Ejemplo 67

30



35

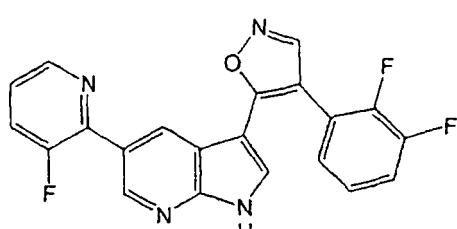
## 3-(4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il)-5-piridin-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (73)

40 Se convirtió 5-piridin-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (100 mg, 0,51 mmol) en 3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piridin-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 mg, 0,13 mmol) usando el Procedimiento A.

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,0 min; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

## Ejemplo 68

50



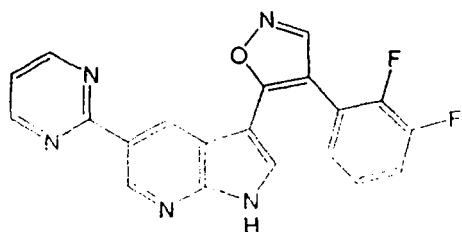
55

## 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (74)

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,60 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85 (ddd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,7 min; m/e 392,9 (M+H), 391 (M-H).

ES 2 297 498 T3

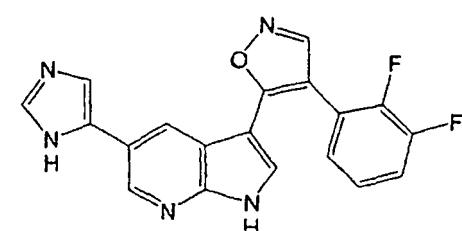
Ejemplo 69



3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-pirimidin-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (75)

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,63 (s, 1H), 9,36 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,91 (d, 2H), 8,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,53 (c, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,30 (c, 1H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,5 min; m/e 375,9 (M+H), 374 (M-H).

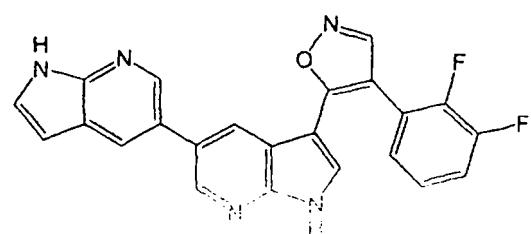
Ejemplo 70



3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(3H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (76)

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 14,65 (a, 1H), 12,64 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (m, 1H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,1 min; m/e 364 (M+H), 362,1 (M-H).

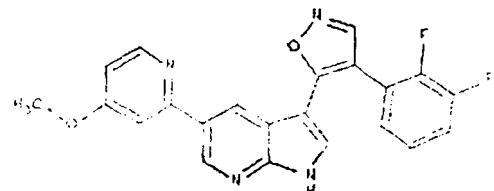
Ejemplo 71



50 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H,1'H-[5,5']bi[pirrolo[2,3-b]piridinilo] (77)

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,52 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,53 (dd, 1H)

Ejemplo 72

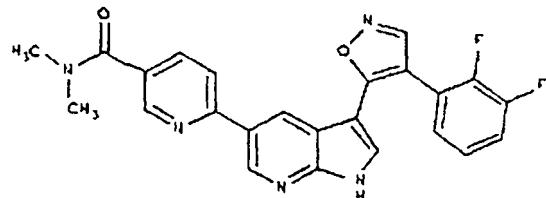


3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(4-metoxi-piridin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (78)

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,52 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (c, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,5 min; m/e 405 (M+H), 403,1 (M-H).

## Ejemplo 73

10



15

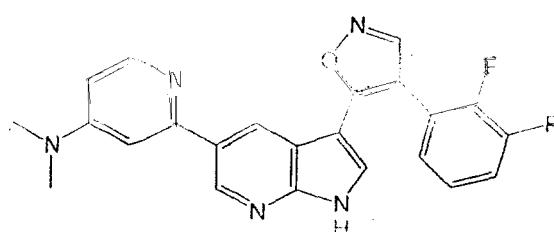
20 6-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-N,N-dimetil-nicotinamida (79)

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,58 (s, 1H), 9,08 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 8,48 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (dd,  $J$  = 1,0, 5,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,1 min; m/e 446 (M+H), 444,1 (M-H).

25

## Ejemplo 74

30



35

40

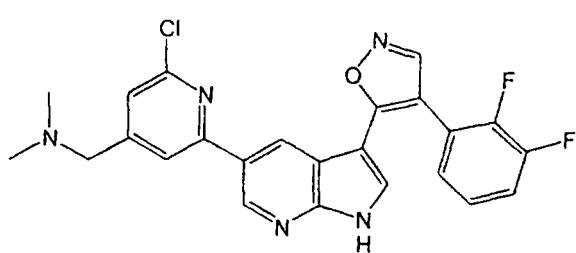
(2-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-piridin-4-il)-dimetil-amina (80)

45  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,71 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 6H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,4 min; m/e 418 (M+H), 416 (M-H).

45

## Ejemplo 75

50



55

60

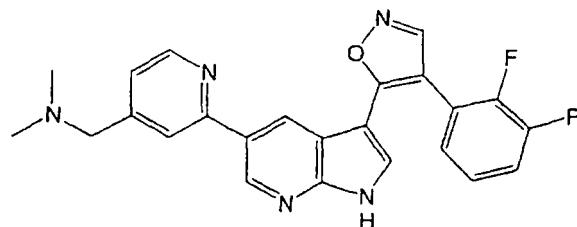
(2-Cloro-6-[3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-piridin-4-ilmetil)-dimetil-amina (81)

65

7,36-7,24 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 2,97 (s, 6H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,6 min; m/e 466 (M+H), 464,1 (M-H). Ejemplo 76

## Ejemplo 76

5



10

15

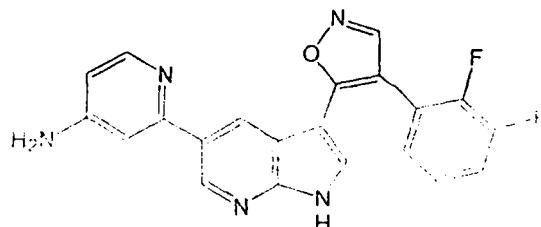
(2-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-4-ilmetil-dimetil-amina (82)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,57 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,76 (a, 1H), 8,63 (a, 1H), 8,02 (a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,28 (complejo, 4H), 4,15 (a, 2H), 3,28 (s, 6H), 2,31 (s, 2,7H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,4 min; m/e 432,3 (M+H), 430,3 (M-H).

## Ejemplo 77

25

30



35

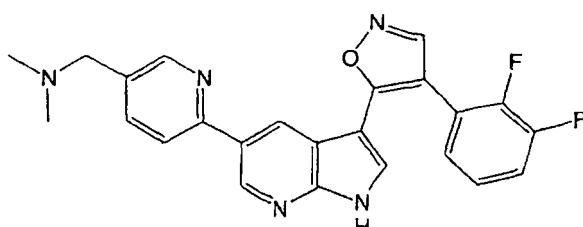
2-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-4-ilamina (83)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 13,45 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,17 (d, a, 1H), 8,13 (a, 1H), 8,03 (a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,53 (c, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (c, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 2,32 (s, 3,5H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,4 min; m/e 390,2 (M+H), 388,3 (M-H).

## Ejemplo 78

50

55

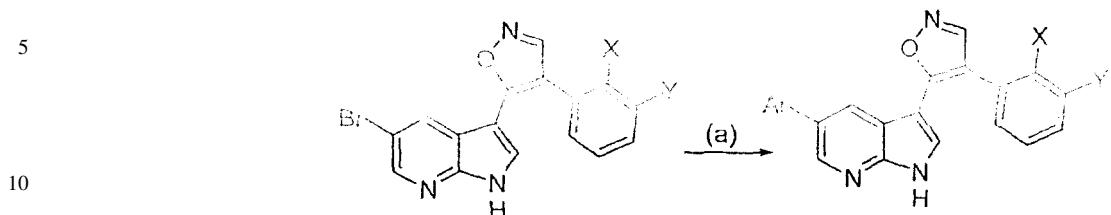


60 (6-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-ilmetil-dimetil-amina (84)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,60 (s, 1H), 9,72 (a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,39 (d, 2H), 2,81 (d, 6H), 2,34 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,2 min; m/e 432,2 (M+H), 430,3 (M-H).

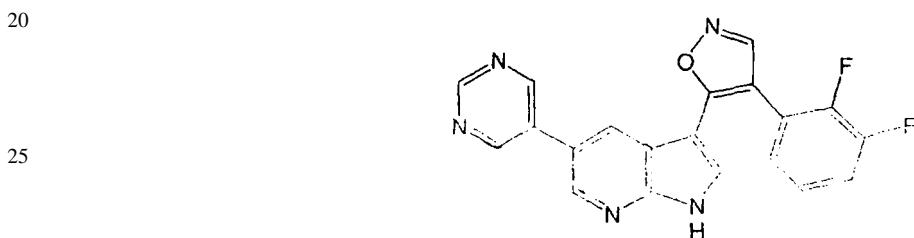
65

## Procedimiento general D



15 Reactivos y condiciones: (a) R-B(OR)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF.

## Ejemplo 79

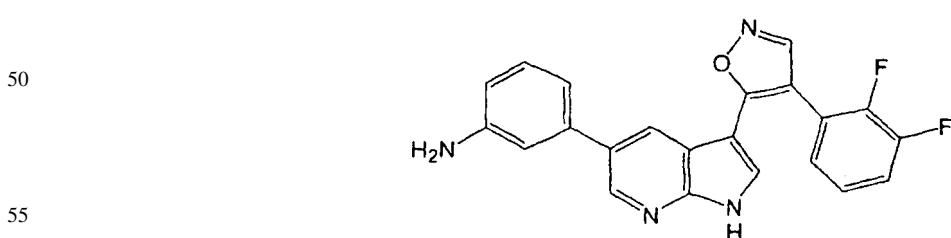


30 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina* (85)

A una solución de 5-bromo-3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada por el Procedimiento A, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido 5-pirimidina bórico (33 mg, 0,27 mmol) en DME (1 ml) se le añadieron NaHCO<sub>3</sub> sat. (1,2 M, 0,54 ml, 0,65 mmol) y tri-terc-butilfosfina (27 mg, 0,13 mmol). La suspensión se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> mientras se añadía catalizador PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5 mg, 0,006 mmol). Despues, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h y se diluyó con acetato de etilo. La sal inorgánica se retiró por filtración y el filtrado se evaporó y se purificó por HPLC, produciendo el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (5,0 mg, 0,013 mmol, 10%).

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,62 (a, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H) ppm. CL/EM: t<sub>R</sub> 3,1 min; m/e 375,9 (M+H), 374,1 (M-H).

## Ejemplo 80

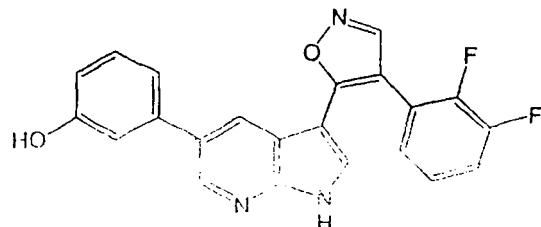


60 *3-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenilamina* (86)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,51 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, a, 1H), 6,98 (d, a, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,8 min; m/e 389 (M+H), 387,1 (M-H).

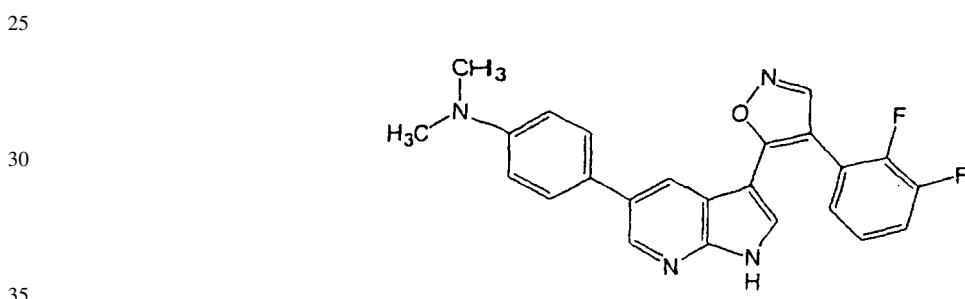
ES 2 297 498 T3

Ejemplo 81



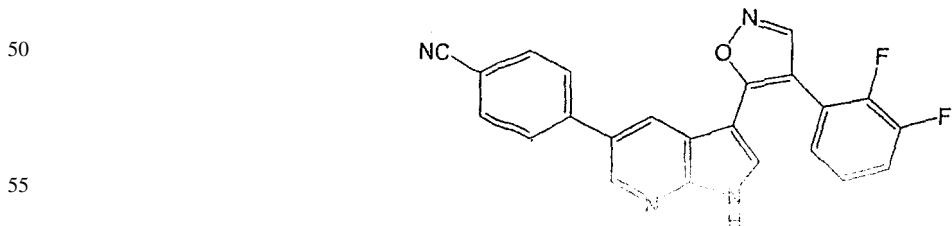
20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,49 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,6 min; m/e 389,9 (M+H), 388 (M-H).

Ejemplo 82



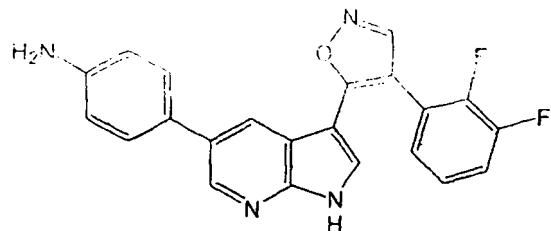
45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,43 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 2,98 (s, 6H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,4 min.; M/E 417 (M+H), 415 (M-H).

Ejemplo 83



65 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H). CL/EM: t<sub>R</sub> 4,1 min; m/e 398,9 (M+H), 397 (M-H).

Ejemplo 84



15

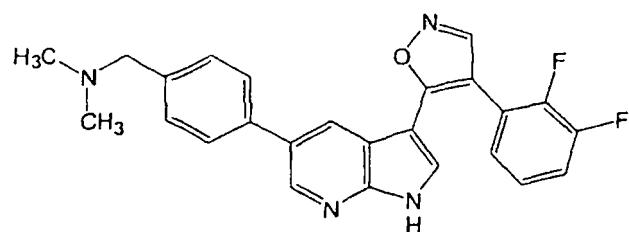
*4-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenilamina (90)*

1H RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,48 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (solapamiento de d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 7, 10 (d, 2H). CL/EM:  $t_R$  2,7 min; m/e 389 (M+H), 387 (M-H).

20

Ejemplo 85

25



35

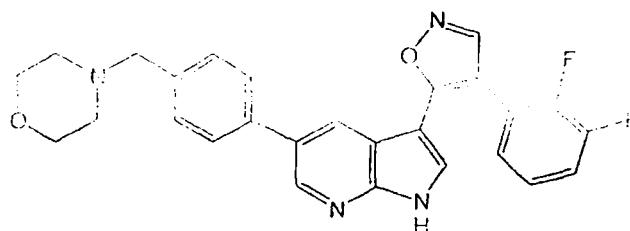
*(4-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-bencil)-dimetil-amina (91)*

40 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,57 (s, 1H), 9,82 (a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,79 (s, 6H). CL/EM:  $t_R$  2,4 min; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

45

Ejemplo 86

50



60

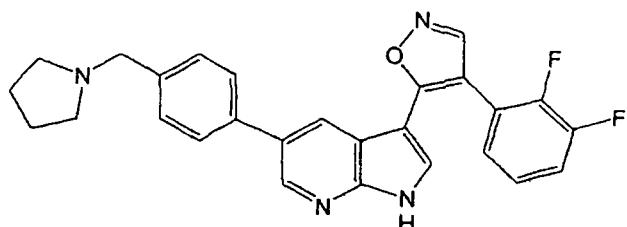
*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (92)*

1H RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,58 (s, 1H), 9,95 (a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,99 (d, a, 2H), 3,65 (t, a, 2H), 3,32 (d, a, 2H), 3,17 (t, a, 2H). CL/EM:  $t_R$  2,4 min; m/e 473 (M+H), 471 (M-H).

65

ES 2 297 498 T3

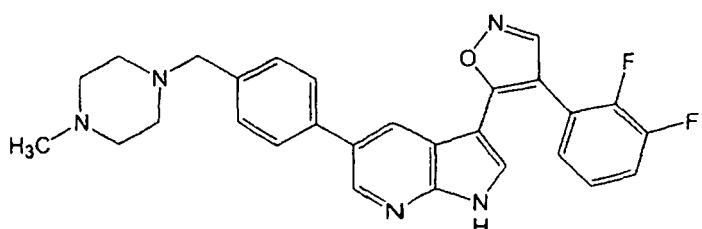
Ejemplo 87



3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (93)

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,51 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,45 (m, a, 4H), 1,71 (m, a, 4H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,5 min; 457 (M+H), 455 (M-H).

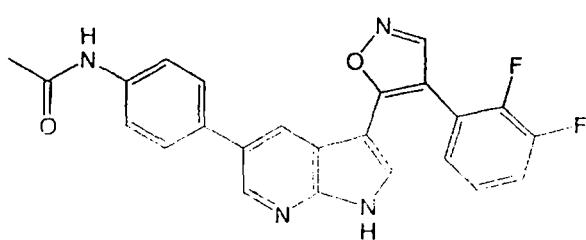
Ejemplo 88



35 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (94)

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,55 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,58-2,99 (complejo, 8H), 2,84 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,2 min; m/e 486 (M+H), 484 (M-H).

Ejemplo 89

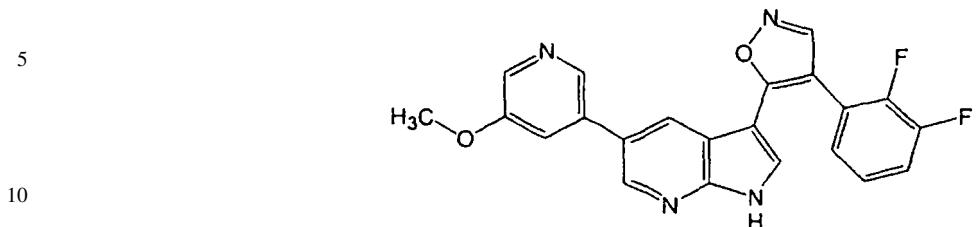


55 N-(4-[3-(4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil)-acetamida (95)

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,49 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,4 min; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

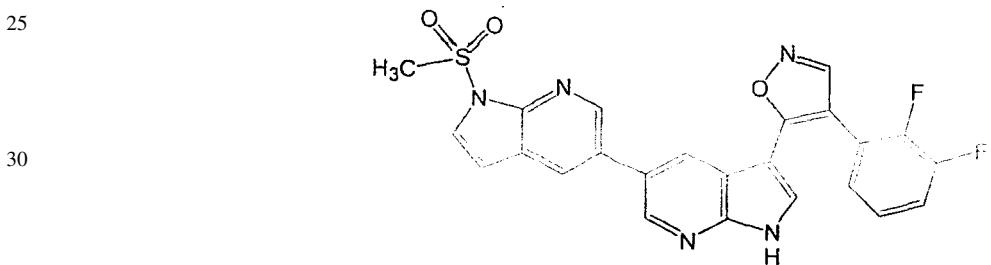
65

Ejemplo 90

15 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(5-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (96)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,9 min; m/e 405 (M+H), 403 (M-H).

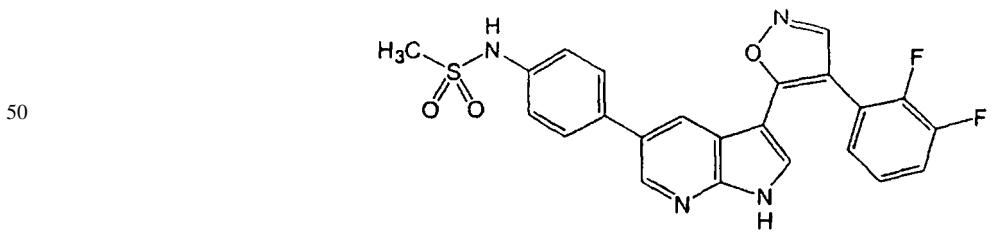
20 Ejemplo 91



3'-(4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il)-1-metanosulfonil-1H,1'H-[5,5']bi[pirrolo[2,3-b]piridinilo] (97)

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,58 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,77 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,9 min; m/e 491,9 (M+H), 490 (M-H).

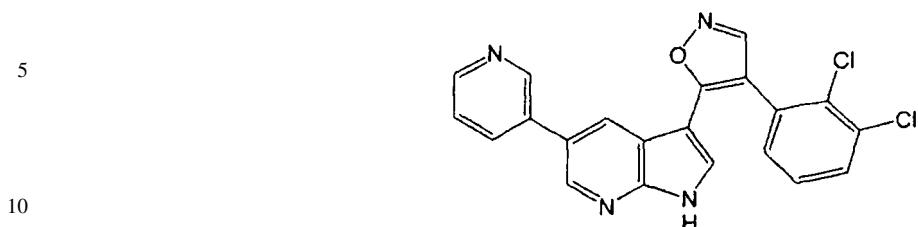
45 Ejemplo 92



*N*-(4-(3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-fenil)-metanosulfonamida (98)

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,52 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 3,05 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,7 min; m/e 466,90 (M+H), 465,0 (M-H).

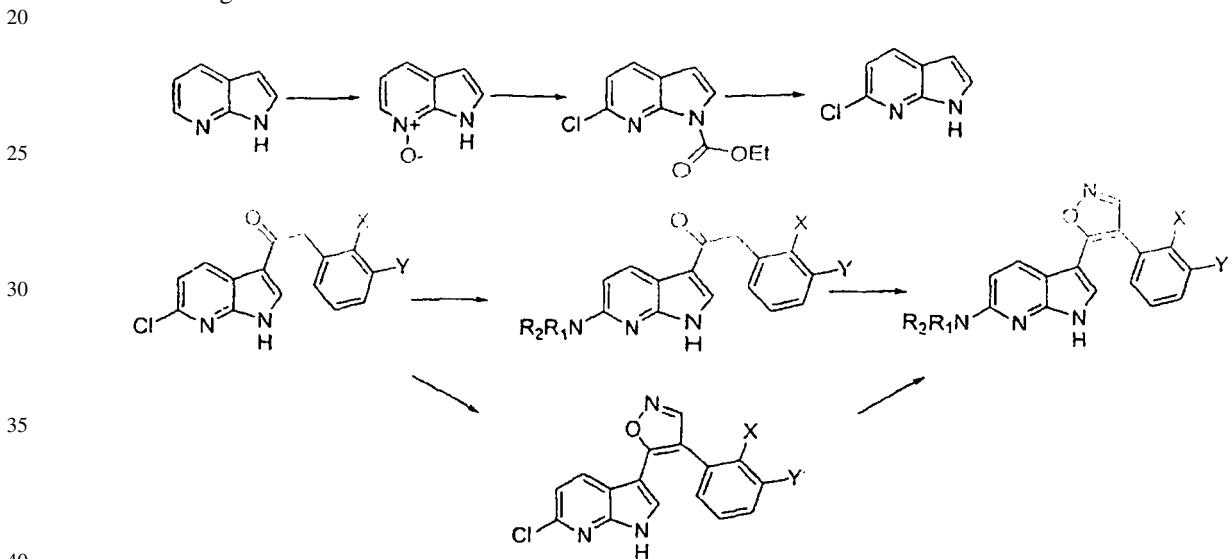
## Ejemplo 93



## 3-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (99)

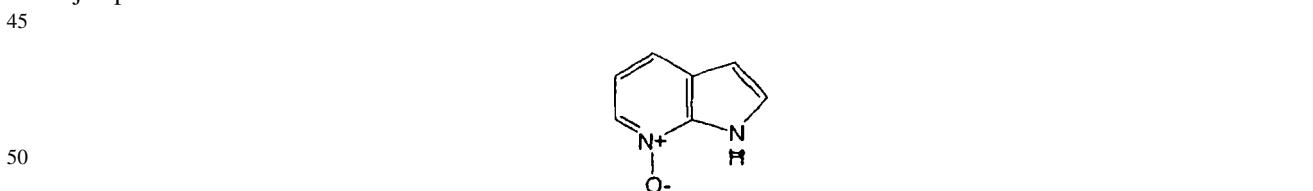
15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,57 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,9 min; m/e 406,8 (M+H), 405 (M-H).

## Procedimiento general E



## Preparación de 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-6-pirrolidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, Ejemplo 97 (100)

## Ejemplo 94



## Etapa A

## 7-Óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina

55 A una solución de 7-azaindol (2,0 g, 16,93 mmol) en DME seco (60 ml) se le añadió *m*-CPBA (70%) (6,3 g, 25,55 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a TA durante 2 h, tiempo durante el cual el producto precipitó. La mezcla se enfrió y el producto amarillo claro se aisló por filtración y se lavó con éter. Una suspensión de este sólido amarillo en agua (60 ml) se basificó a pH 9 con una solución sat. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Despues, la solución se enfrió en el frigorífico durante el fin de semana. Se recogió por filtración un precipitado blanco y el filtrado se evaporó a la mitad de su volumen y se enfrió de nuevo para repetir el procedimiento de cristalización. Los precipitados se combinaron y se secaron en la bomba para la siguiente reacción (1,5 g, 11,2 mmol, 66%). EM (ES+): m/e = 135,1 (M+H); CL: 1,37 min.

## Ejemplo 95

## Etapa B

5 *Éster etílico del ácido 6-cloro-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxílico*

10 A una solución de 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (500 mg, 3,73 mmol) y HMDS (600 mg, 3,72 mmol) en THF seco se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1,0 g, 9,21 mmol) a TA. La solución se agitó a TA durante 1 h y se evaporó. El residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Después de la evaporación, el producto bruto se purificó con una columna ultrarrápida, produciendo un aceite incoloro (600 mg, 72%). EM (ES+): m/e = 225,1 (M+H); CL: 3,29 min.

## 15 Ejemplo 96

## Etapa C

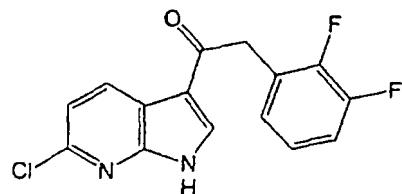
6-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

20 A una solución de éster etílico del ácido 6-cloro-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxílico (400 mg, 1,78 mmol) en MeOH (35 ml) se le añadió NaOH 1 N (13 ml). La solución se agitó a TA durante 6 h y el disolvente se evaporó. El residuo se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y el precipitado resultante se recogió por filtración. Después de lavar con agua, el sólido se secó en la bomba para el uso directo (260 mg, 1,71 mmol, 96%). EM (ES+): m/e = 153,1 (M+H); CL: 2,85 min.

25

## Ejemplo 97

30



35

## Etapa D

40

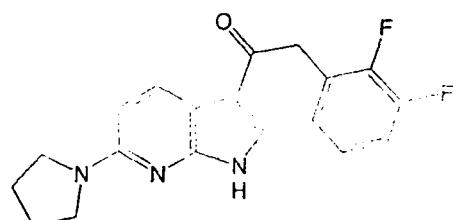
I-(6-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona

45 Se convirtió 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (250 mg, 1,64 mmol) en 1-(6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona usando la reacción de Friedel-Crafts que se ha descrito en el Procedimiento A.

45

## Ejemplo 98

50



55

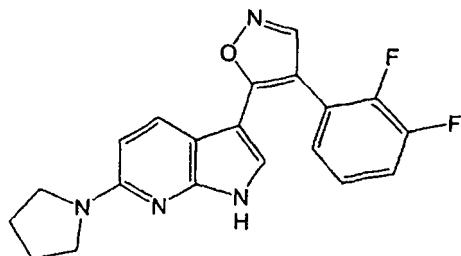
## Etapa E

60

2-(2,3-Difluorofenil)-1-(6-pyrrolidin-1-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-etanona

65 Una solución de 1-(6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona (100 mg, 0,29 mmol) y pirrolidina (1 ml) en NMP (2 ml) se calentó con microondas en un tubo cerrado herméticamente a 220°C durante 15 min. La solución se vertió en agua y se añadió HCl 0,5 N para precipitar el producto. El producto bruto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en la bomba para el uso directo (80 mg, 0,23 mmol, 79%). EM (ES+): m/e = 342,2 (M+H); CL: 2,92 min.

## Ejemplo 99



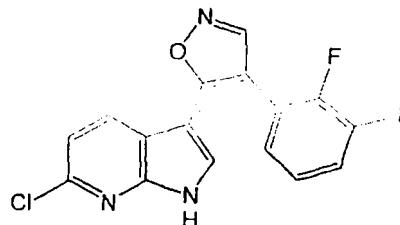
## 15 Etapa F

## 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-6-pirrolidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (100)

20 Se convirtió 2-(2,3-difluoro-fenil)-1-(6-pirrolidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (80 mg, 0,23 mmol) en 3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-6-pirrolidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (22 mg, 0,06 mmol, 26%) usando los procedimientos de formación de isoxazol descritos en el Procedimiento A. EM  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 11,75 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,45 (s a, 4H), 1,95 (s a, 4H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  3,14 min; m/e 367,2 (M+H), 365,4 (M-H).

## 25

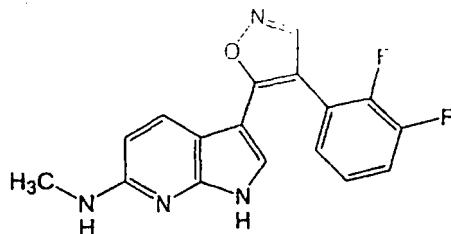
## Ejemplo 100



## 40 6-Cloro-3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (101)

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (c, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, 1H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  4,09 min; m/e 332,1 (M+H), 330,1 (M-H).

## 45 Ejemplo 101

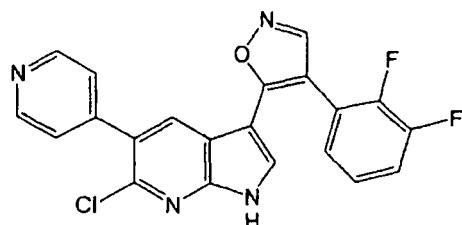


## 60 {3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il}-metil-amina (102)

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 11,69 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 2,81 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,7 min; m/e 327,2 (M+H), 325,2 (M-H).

## 65

## Ejemplo 102

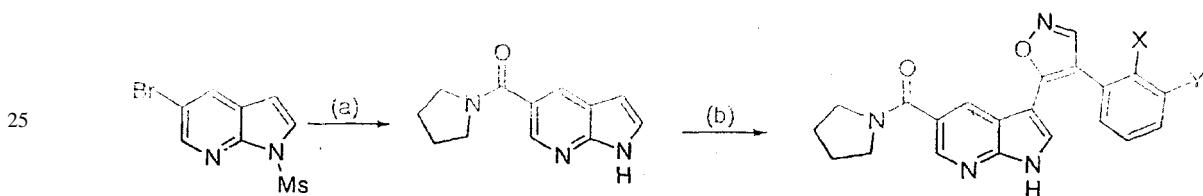


## 6-Chloro-3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (103)

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,84 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 2H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  2,68 min; m/e 408,9 (M+H), 407 (M-H).

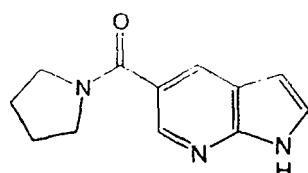
## Procedimiento general F

20



30 Reactivos y condiciones: (a) pirrolidina, CO, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF, 80°C; (b) (i) cloruro de fenilacetilo sustituido, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ii) Reactivo de Bredereck, THF, refluxo (iii) H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOAc, THF, refluxo.

## 35 Ejemplo 103



## 45 Pirrolidin-1-il-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona

Una mezcla de 5-bromo-1-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (300 mg, 1,1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (55 mg, 0,07 mmol) y pirrolidina (2 ml) en DMF (5 ml) se cargó con un globo de CO. El sistema se desgasificó dos veces con vacío antes de calentarse a 80°C durante 6 h. La solución se enfrió y se vertió en agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El producto bruto se trató con NaOH 6 N en MeOH durante 2 h. El MeOH se retiró por evaporación. La solución acuosa se neutralizó con HCl 6 N a pH 8 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró por evaporación al vacío, dando un sólido amarillo (80 mg, 0,37 mmol, 34%), que se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ES+): m/e = 216,1 (M+H); CL: 2,18 min.

## Ejemplo 104

60



## {3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirrolidin-1-il-metanona (104)

Se convirtió pirrolidin-1-il-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona (80 mg, 0,37 mmol) en {3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirrolidin-1-il-metanona (20,0 mg, 0,05 mmol, 14%) usando el Procedimiento A.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6/CD3OD) δ: 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,50 (a, 2H), 3,32 (a, 2H), 1,85 (a, 4H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,2 min; m/e 395 (M+H), 393 (M-H).

10

## Ejemplo 105

15



20

## 25 Éster metílico del ácido 3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (105)

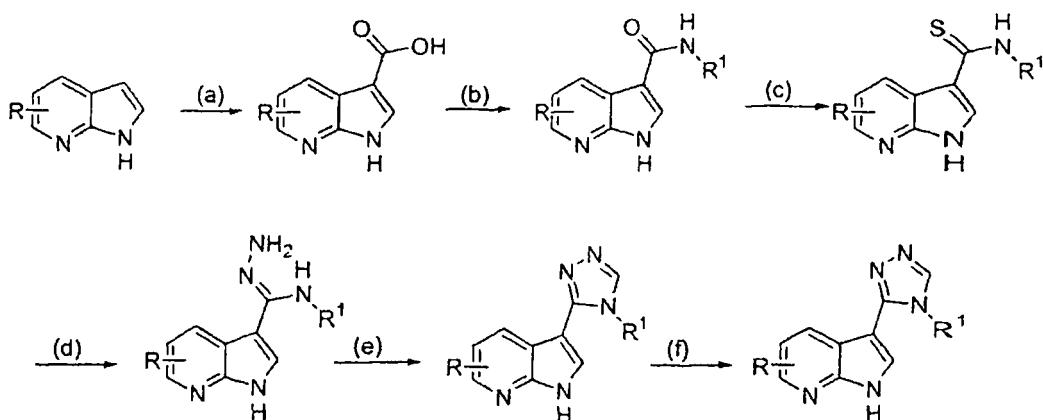
Se preparó mediante una etapa de carbonilación similar pero se realizó en metanol, dando el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 3,87 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,6 min; m/e 356 (M+H), 354 (M-H).

## Preparación de triazolil-azaindoles

## 35 Procedimiento general G

40



45

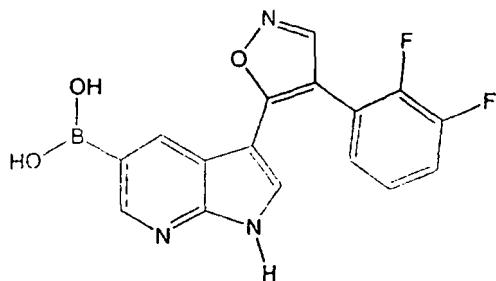
50

55 Reactivos y condiciones: (a) (i) cloruro de tricloroacetilo, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ii) Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>O, TA (b) (i) cloruro de oxalilo, DMF (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ii) Ar-NH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) reactivo de Lawesson, tolueno, refluxo; (d) hidrazina, EtOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) ortoformiato de trietilo, HCO<sub>2</sub>H; etapa opcional (f) acoplamiento de Suzuki; cuando R = Br o I: R-B(OR)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF; cuando R = B(OH)<sub>2</sub>: Ar-X (donde X = Br, I, OTf), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF

60

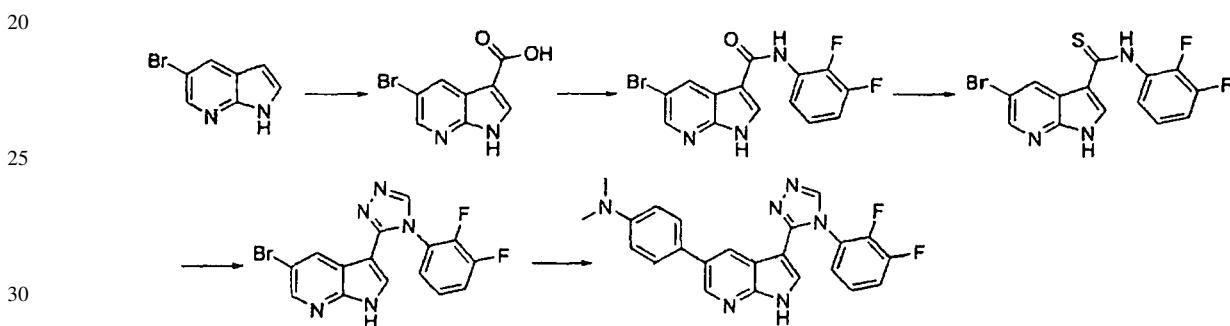
65

## Ejemplo 106



## 15 Ácido 3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-bórico (158)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,8 min; m/z 341,9 (M+H), 340,1 (M-H).



## Ejemplo 107

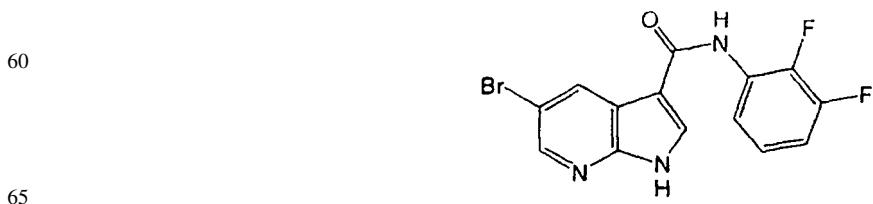


## 45 Ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

A una solución de 5-bromo-7-azaindol (2,0 g, 10,1 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió AlCl<sub>3</sub> (6,8 g, 51,0 mmol). La suspensión se agitó a TA durante 10 min y se añadió lentamente cloruro de tricloroacetilo (2,8 g, 15,40 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se vertió en agua enfriada con hielo. La solución acuosa se extrajo tres veces con DCM y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron. El sólido bruto se disolvió en THF (50 ml) y se trató con agua (25 ml) y trietilamina (5 ml) a TA durante 6 h. Después, los disolventes se retiraron por evaporación y el sólido resultante se vertió en una solución 1 N de HCl. El producto bruto se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de secar en la bomba durante una noche, se obtuvo un sólido blanco (2,4 g, 9,96 mmol). EM (ES+): m/e = 241,0 (M+H); CL: 2,7 min.

## 55

## Ejemplo 108

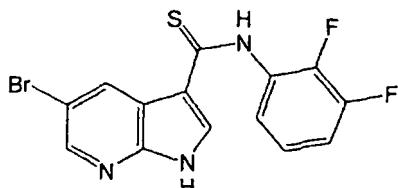


# ES 2 297 498 T3

## *(2,3-Difluoro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico*

A una suspensión de ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (950 mg, 3,94 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (0,1 ml) se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (600 mg, 4,72 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 1 h. Después, a esta suspensión se le añadió una solución de 2,3-difluorofenilamina (610 mg, 4,72 mmol) y trietilamina (800 mg, 7,91 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se mantuvo a TA durante 2 h más. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se lavó agua y se secó para el uso directo. EM (ES+): m/e = 352 (M+H); CL: 3,5 min.

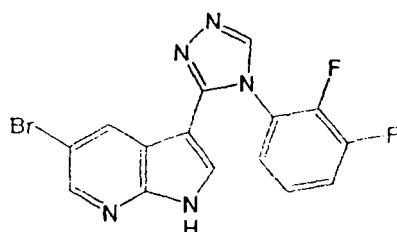
### 10 Ejemplo 109



## *(2,3-Difluoro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbotioico*

A una solución de (2,3-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (300 mg, 0,85 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (210 mg, 0,52 mmol). La suspensión se calentó a 25 reflujo durante 14 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se secó en la bomba para la siguiente reacción. EM (ES+): m/e = 368 (M+H); CL: 3,6 min.

### 30 Ejemplo 110

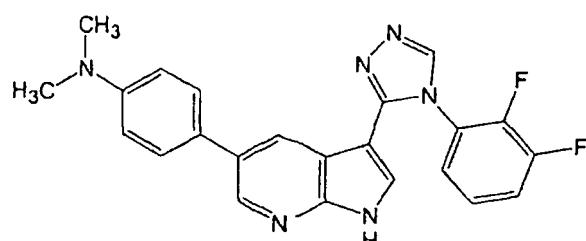


## *5-Bromo-3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina*

45 Un material bruto anterior se disolvió en una mezcla de codisolventes de etanol (5 ml) y DCM (5 ml). Se añadió hidrazina (2 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 4 h y se evaporó. El residuo se vertió en una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se disolvió en ortoformiato de trietilo (5 ml). A 50 esta solución se le añadió HCOOH (1 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a TA y se dejó en reposo durante una noche. Los disolventes se retiraron por evaporación, el residuo se recogió con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. Después de secar sobre NaSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó, produciendo el triazol deseado en forma de un sólido amarillo (120 mg, 0,32 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,32 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,75 (c, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,07 (d, 1H) CL/EM: t<sub>R</sub> 2,8 min; m/e 377,1 (M+H).

### 55 Ejemplo 111



ES 2 297 498 T3

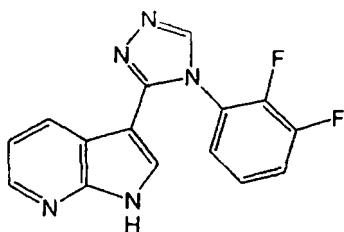
(4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-dimetil-amina (106)

El producto bruto (50 mg, 0,13 mmol) obtenido anteriormente se convirtió en (4-{3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-dimetil-amina (19 mg, 0,05 mmol) usando los procedimientos 5 de Suzuki que se han descrito en el Procedimiento D.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,15 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,08 (m, a, 3H), 3,04 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,2 min; m/e 417,3 (M+H), 415,3 (M-H).

10

Ejemplo 112

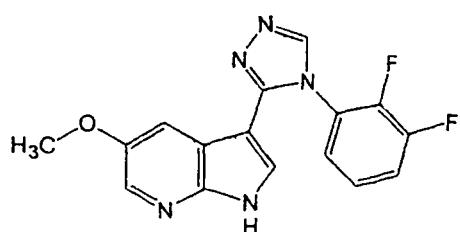


25 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107)

30

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,06 min; m/e 298,2 (M+H), 296,2 (M-H).

Ejemplo 113



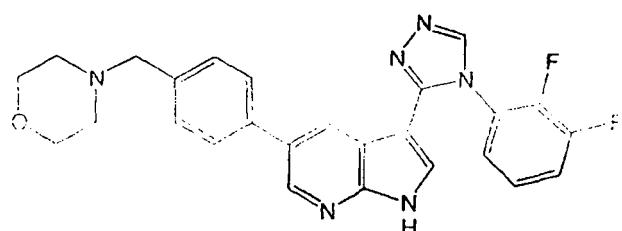
45 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (108)

50

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 11,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,87 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,35 min; m/e 328 (M+H), 326 (M-H).

Ejemplo 114

55



65

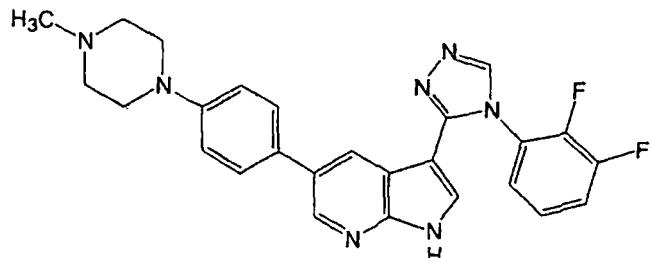
# ES 2 297 498 T3

## *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (109)*

5       $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,20 (s, 1H), 9,82 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,35 (2H, cubierto con agua), 3,17 (a, 2H), 2,28 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  1,80 min; m/e 473,3 (M+H), 471,4 (M-H).

### Ejemplo 115

10



15

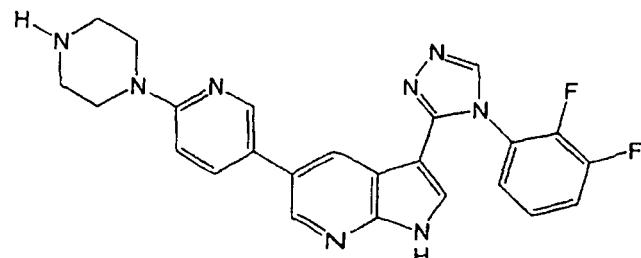
20

## *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (110)*

25       $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,11 (s, 1H), 9,64 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,76 (c, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,20 (c, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,89 (d, 3H), 2,33 (s, 3H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  1,8 min; m/e 472,3 (M+H), 470,4 (M-H).

### Ejemplo 116

35



40

45

## *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (111)*

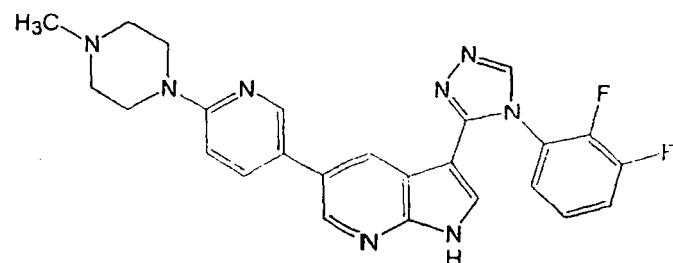
50       $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8,81 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 3,45 (m, 8H), 2,35 (s, 8H). CL/EM:  $t_{\text{R}}$  1,5 min; m/e 459,3 (M+H), 457,4 (M-H).

55

### Ejemplo 117

55

60



65

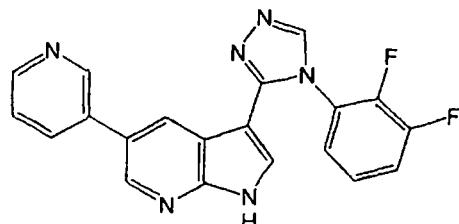
3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (112)

5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,15 (s, 1H), 9,62 (a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,35-3,00 (m a, 8H), 2,68 (a, 3H), 2,30 (s, 2, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,6 min; m/e 473,3 (M+H), 471,4 (M-H).

Ejemplo 118

10

15



20

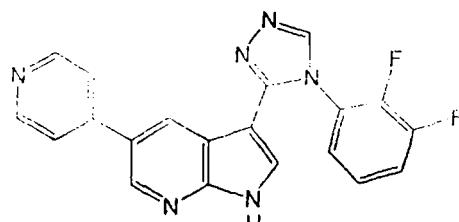
25 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (113)

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,35 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,68 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (c, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,32 (s, 4H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,6 min; m/e 375,2 (M+H), 373,2 (M-H).

30

Ejemplo 119

35



40

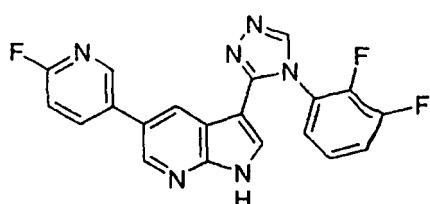
45

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (114)

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,49 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,92 (m, 3H), 8,41 (d, 2H), 7,75 (c, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 2,31 (s, 3,5H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,5 min; m/e 375,2 (M+H), 373,2 (M-H).

Ejemplo 120

55



60

65

ES 2 297 498 T3

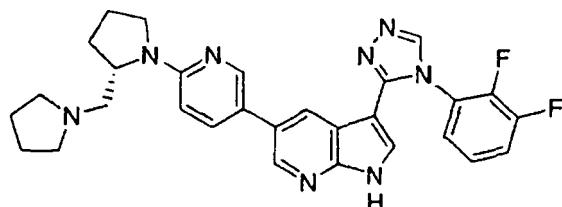
3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-(6-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se obtuvo en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 75%). EM: m/e 393,3 (M+1); CL:  $t_R$  2,7 min

5

Ejemplo 121

10



15

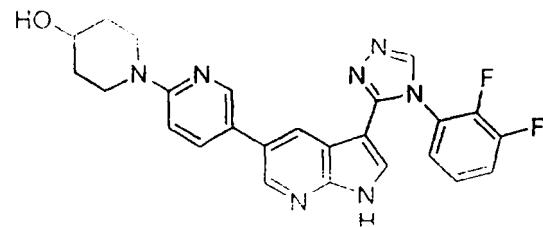
3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[6-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyrrolidin-1-yl)-2-pyridyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridina (115)

$^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8,81 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (a, 2H), 2,65-2,55 (cubierto con DMSO, 4H), 2,10-1,90 (complejo, 4H), 1,70 (m, 4H). CL/EM:  $t_R$  2,00 min; m/e 527,30 (M+H).

25

Ejemplo 122

30



35

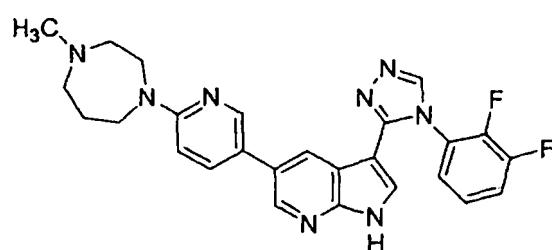
40 5'-(3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pyridinil-4-ol (116)

$^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,10 (a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,68 (a, 1H), 4,06 (d, a, 2H), 3,73 (m, a, 2H), 3,14 (t, 2H), 1,81 (d, a, 2H), 1,39 (dt, a, 2H). CL/EM:  $t_R$  1,80 min; m/e 474,30 (M+H).

45

Ejemplo 123

50



55

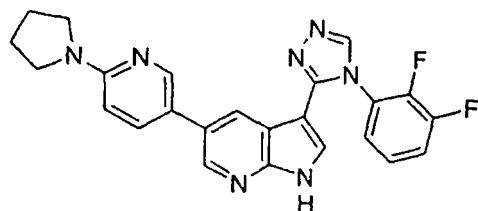
60

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-pyridyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridina (117)

$^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,79 (dd, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,63 (dd, 2H), 2,48 (cubierto con DMSO, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (m, 2H). CL/EM:  $t_R$  1,40 min; m/e 487,40 (M+H).

Ejemplo 124

5



10

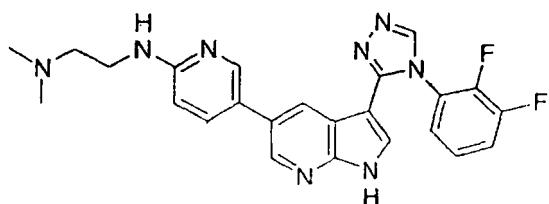
15 *3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (118)*

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,44 (t a, 4H), 1,97 (t a, 4H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,0 min; m/e 444,3 (M+H).

20

Ejemplo 125

25



30

35 *N'-(5-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il)-N,N-dimetil-ethano-1,2-diamina (119)*

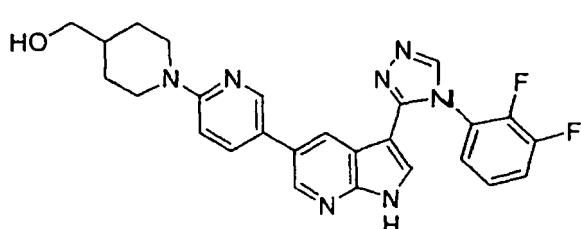
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,17 (s, 1H), 9,72 (a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76 (c, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,88 (s, 6H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,3 min; m/e 461,3 (M+H).

40

Ejemplo 126

45

50



55

*(5-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metanol (120)*

60

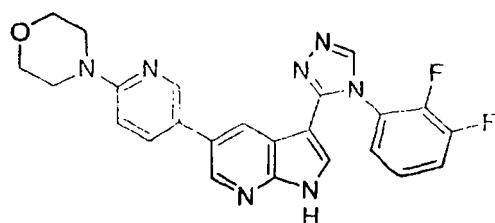
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (a, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,34 (m, 3H), 3,31 (d, 1H), 3,08 (m, 2H), 1,80 (d, a, 2H), 1,74 (a, 1H), 1,30 (m, 2H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,90 min; m/e 488,3 (M+H).

65

ES 2 297 498 T3

Ejemplo 127

5



10

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (121)

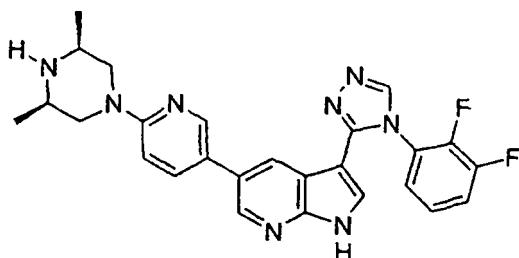
15

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,77 (t, 4H), 3,60 (t, 4H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,00 min; m/e 460,3 (M+H).

20

Ejemplo 128

25



30

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[6-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (122)

35

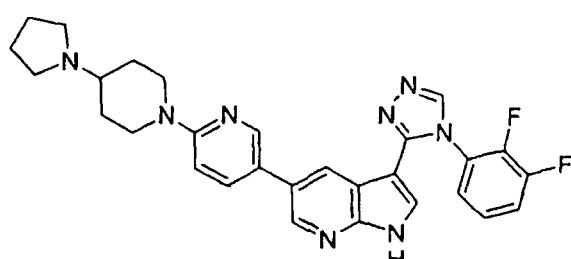
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,20 (s, 1H), 9,12 (a, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,38 (a, 2H), 2,85 (dd, 2H), 1,31 (d, 6H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,70 min; m/e 487,3 (M+H).

40

Ejemplo 129

45

50



55

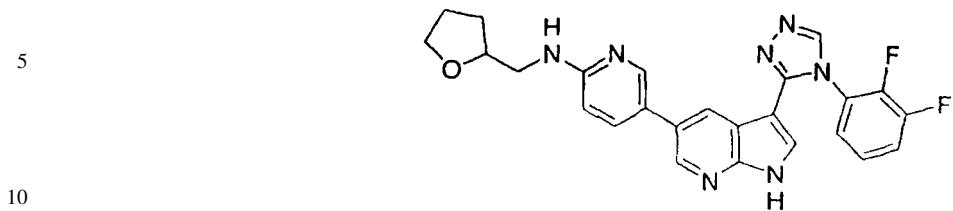
5'-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinilo (123)

60

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,16 (s, 1H), 9,53 (a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,55 (m, a, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,11 (m, a, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 2,05 (m, a, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,59 (m, 2H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,40 min; m/e 527,3 (M+H).

65

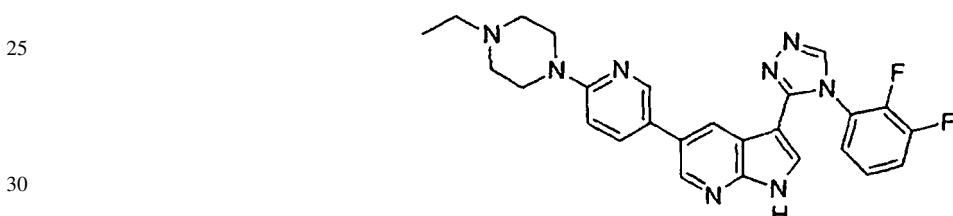
Ejemplo 130



15 (5-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il)-(tetrahidro-furan-2-il)amina (124)

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,22 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, a, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,14 (d, a, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,61 (m, 1H). CL/EM:  $t_R$  1,90 min; m/e 474,3 (M+H).

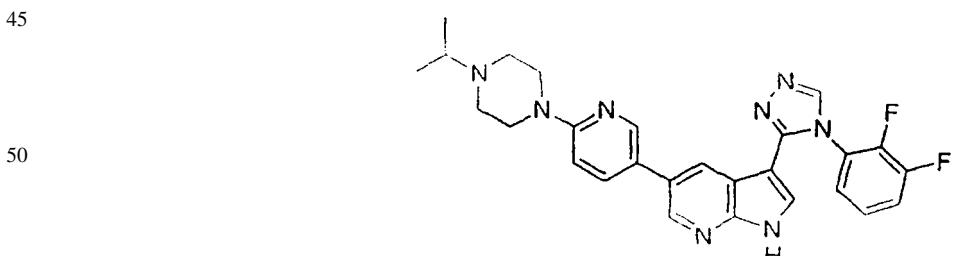
Ejemplo 131



35 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[6-(4-ethylpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (125)

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,17 (s, 1H), 9,62 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,50 (d, a, 2H), 3,61 (d, a, 2H), 3,21 (m, a, 4H), 3,09 (c, 2H), 1,27 (t, 3H). CL/EM:  $t_R$  1,7 min; m/z 487,3 (M+H), 485,4 (M-H)

Ejemplo 132



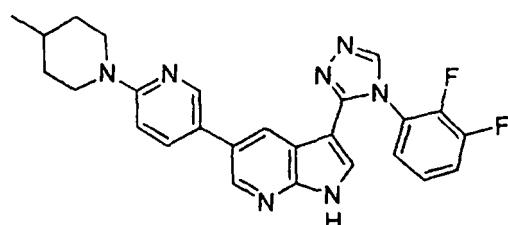
55 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-5-[6-(4-isopropylpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (126)

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,16 (s, 1H), 9,45 (a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,57 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,53 (d, a, 2H), 3,57 (d, a, 2H), 3,16 (m, 5H), 1,30 (d, 6H). CL/EM:  $t_R$  1,70 min; m/z 501,3 (M+H), 499,4 (M-H).

ES 2 297 498 T3

Ejemplo 133

5



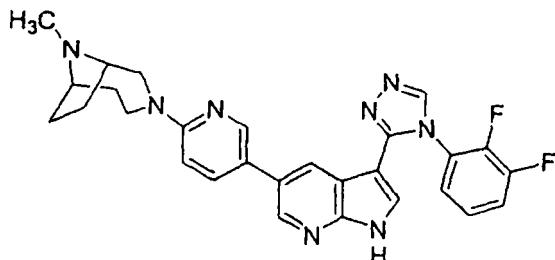
10

15 *5'-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (127)*

20

Ejemplo 134

25



30

35 *3-(5-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-piridin-2-il)-9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (128)*

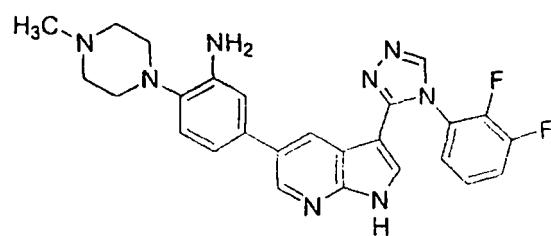
40

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,13 (s, 1H), 9,75 (a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,47 (d, a, 2H), 4,10 (a, 1H), 3,98 (m, a, 2H), 3,65 (dd, a, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,42-1,90 (complejo, 8H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,60 min; 513,3 (M+H), 511,4 (M-H).

45

Ejemplo 135

50



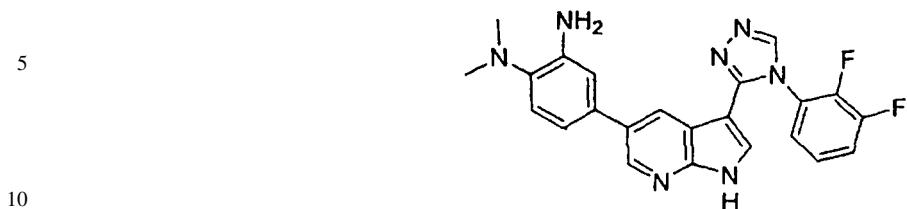
55

60 *5-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amina (129)*

65

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,12 (s, 1H), 9,88 (a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,56 (d, a, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,50 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,70 min; m/e 487,3 (M+H).

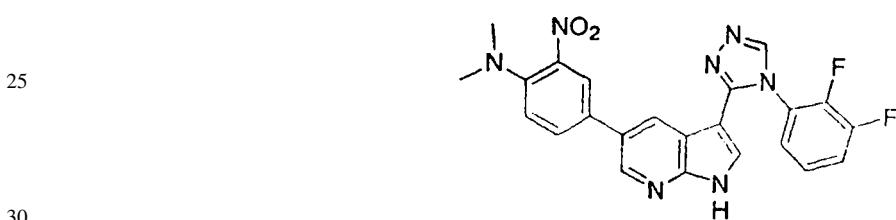
## Ejemplo 136



4-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-benceno-1,2-diamina (130)

15      <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,18 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,01 (s, 6H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,90 min; m/e 432,3 (M+H).

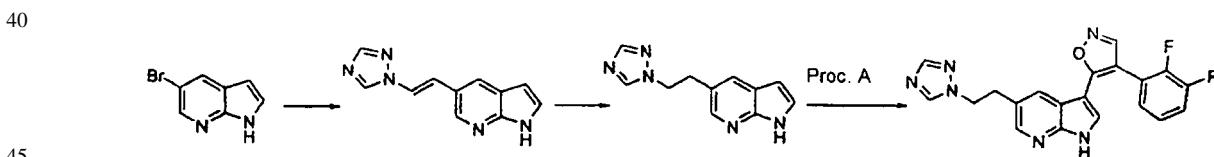
## 20 Ejemplo 137



(4-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-nitro-fenil)-dimetil-amina (131)

35      <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,89 (s, 6H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,30 min; m/e 462,3 (M+H).

## Procedimiento general H



## Ejemplo 138



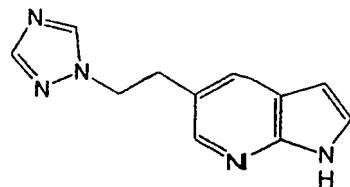
5-(2-[1,2,4]Triazol-1-il-vinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

60      Una mezcla de 5-bromo-azaindol (1 g, 5,1 mmol), 1-viniltriazol (600 mg, 6,3 mmol) y trietilamina (5 ml) se disolvió en DMF (25 ml). La solución se trató con gas N<sub>2</sub> y se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (250 mg, 0,3 mmol). La reacción se calentó con agitación a 120°C durante 16 h y se evaporó al vacío. La solución en DMF del residuo se vertió en agua, se filtró y el sólido se lavó con éter. Despues de secar en la bomba durante una noche, el sólido bruto se usó para la siguiente reacción directamente (800 mg, 3,8 mmol). EM (ES+): m/e = 212,1 (M+H); CL: 2,2 min.

## ES 2 297 498 T3

Ejemplo 139

5



10

*5-(2-[1,2,4]Triazol-1-il-ethyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina*

15 Un material bruto obtenido anteriormente (300 mg, 1,42 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml). La solución se trató con un globo de hidrógeno en presencia de Pd/C (al 10%, 50 mg) durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración a través de celite, el disolvente se evaporó y el residuo (200 mg, 0,94 mmol) se secó en la bomba para el uso posterior. EM (ES+): m/e = 214,1 (M+H); CL: 0,5 min.

20

Ejemplo 140

25



30

*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(2-[1,2,4]triazol-1-il-ethyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (132)*

35

El producto bruto obtenido anteriormente (200 mg, 0,94 mmol) se convirtió en 3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(2-[1,2,4]triazol-1-il-ethyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (108 mg, 0,27 mmol) usando el Procedimiento A.

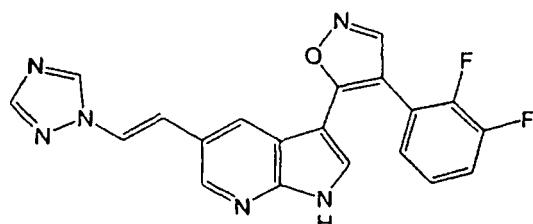
40

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,28 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, solapamiento, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,40 (t, *J* = 7,25 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 7,25 Hz, 2H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 3,1 min; 393 (M+H), 391,1 (M-H).

45

Ejemplo 141

50



55

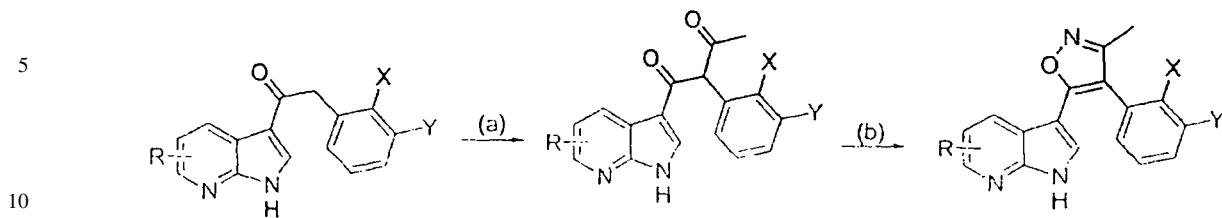
*3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(2-[1,2,4]triazol-1-il-vinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (133)*

60

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,48 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,35 (m, solapamiento, 2H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 3,4 min; m/e 390,9 (M+H), 389,1 (M-H).

65

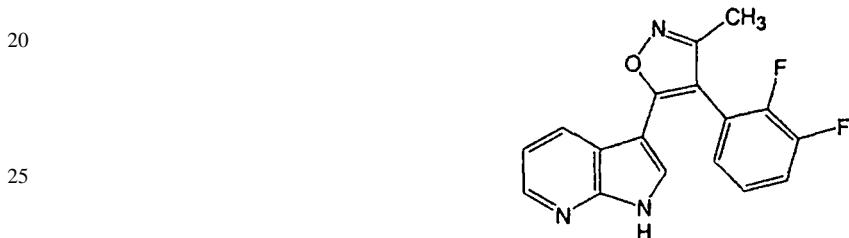
## Procedimiento general I



Reactivos y condiciones: (a) (i) LHMDS, THF, -78°C (ii) cloruro de acetilo (b) clorhidrato de hidroxilamina, EtOH, refluxo.

15

## Ejemplo 142

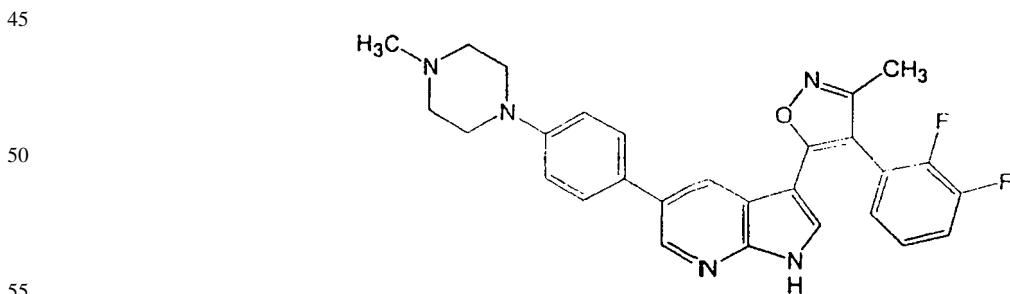


## 30 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-3-metil-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (134)

A una solución de 2-(2,3-difluoro-fenil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-etanona (200 mg, 0,73 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió LiHDMS (1,0 M en THF, 2,2 ml, 2,2 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 h y se añadió cloruro de acetilo (170 mg, 2,2 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y continuó en agitación durante 2 h más. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. Después de la evaporación, el producto bruto se purificó con una columna ultrarrápida, produciendo el producto deseado, que se trató con NH<sub>2</sub>OH·HCl (100 mg, 1,44 mmol) en etanol (10 ml) a la temperatura de refluxo durante 4 h, dando 3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-3-metil-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (45 mg, 0,14 mmol) en forma de un sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,29 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,3 min; m/e 312,1 (M+H), 310,1 (M-H).

## Ejemplo 143

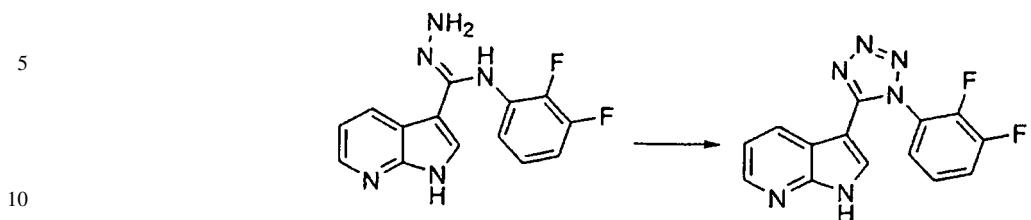


## 30 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-3-metil-isoxazol-5-il]-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (135)

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,40 (s, 1H), 9,58 (a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (a, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (s, 4H), 2,21 (s, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,4 min; 486,3 (M+H), 484,4 (M-H).

65

## Procedimiento general J



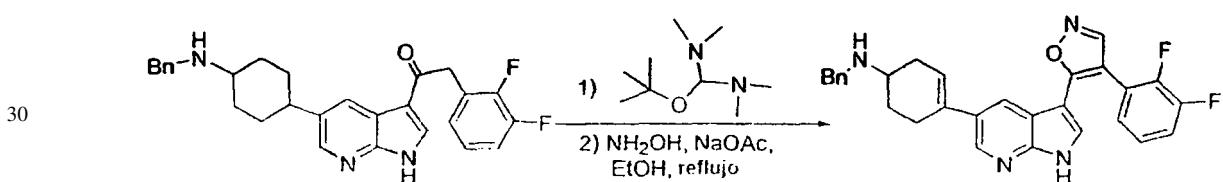
## Ejemplo 144

## 15 3-[1-(2,3-Difluoro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (11)

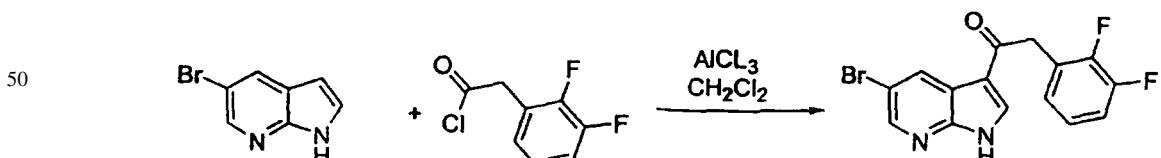
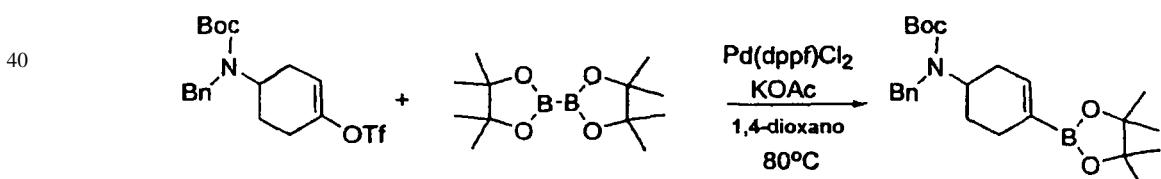
Se disolvió *N*-(2,3-difluoro-fenil)-*N'*-amino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxamidina (preparada usando los procedimientos descritos en el Procedimiento G) (20 mg, 0,07 mmol) en HCl 2 N (2 ml). Se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (6 mg) en agua (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se neutralizó con NaOH 6 N. El precipitado se recogió por filtración y el producto bruto se purificó por HPLC, produciendo un sólido blanco (12 mg, 0,04 mmol).

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,47 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,00 min; m/e 299 (M+H), 297,1 (M-H).

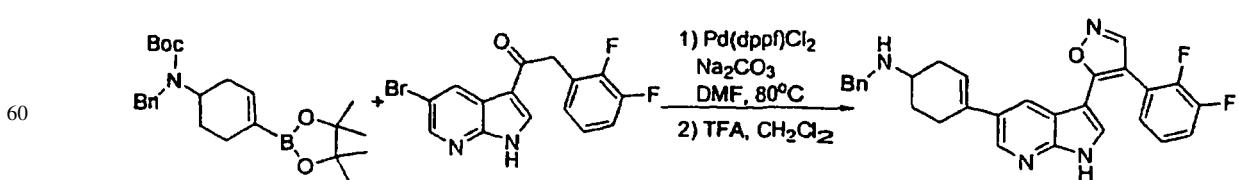
25



## 35 35 Preparación de Bencil-(4-[3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-ciclohex-3-enil)-amina (11)



55



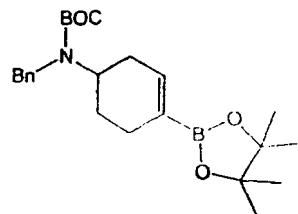
65

Preparación de Bencil-(4-{3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohex-3-enil)-amina, Ejemplo 127 (136)

## Ejemplo 145

5

10



15

## Etapa A

Éster *terc*-butílico del ácido bencil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico

20

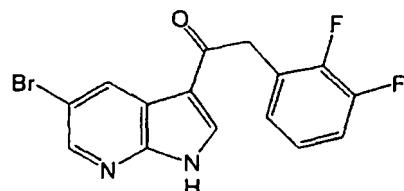
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]cicloexenilo (1,66 g, 3,81 mmol, preparado de acuerdo con Tetrahedron 53 (1997) 1391-1402), *bis*(pinacolato)diboro (1,06 g, 4,17 mmol), KOAc (1,11 g, 11,3 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (155 mg, 0,19 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó a TA, se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 80°C durante 15 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La purificación por cromatografía ultrarrápida (FC) (de 50:2 a 50:5 de hexano/EtOAc) dio el producto del título (1,04 g) con un rendimiento del 66,1%. FIA-EM: m/e = 414,3 (M+1).

25

## Ejemplo 146

30

35



## Etapa B

40

1-(5-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona

45

Se añadió cloruro de 2,3-difluorofenilacetilo (58,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) a una suspensión de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (8,0 g, 40,6 mmol) y AlCl<sub>3</sub> (46 g, 345 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0°C. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se enfrió con un baño de hielo y a la mezcla de reacción se le añadió metanol (100 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en agua. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua y hexano, dando el compuesto del título (14,03 g) con un rendimiento del 98%.

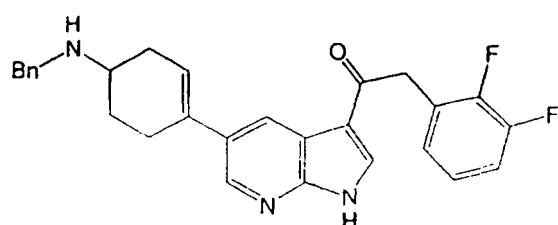
50

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,93 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,01 (m, 3H), 4,16 (s, 2H).

## Ejemplo 147

55

60



65

## Etapa C

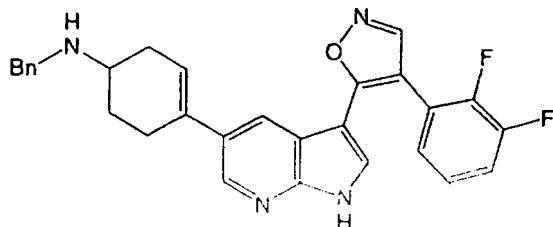
1-[5-(4-Bencilamino-ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona

5 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido bencil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-diosa-borolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico (820 mg, 1,98 mmol de a)) y 1-(5-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona (702 mg, 2,0 mmol, de b)), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (163 mg, 0,2 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2,0 M (2 ml, 4 mmol) en DMF (15 ml) se desgasificó y calentó a 80°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 días. La mezcla se concentró.

10 El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio éster *terc*-butílico del ácido bencil-[4-{3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohex-3-enil]-carbámico (545 mg). FIA-EM *m/e* = 558,3 (M+H), 556,3 (M-H).

15 Una solución del éster *terc*-butílico del ácido carbámico anterior (306 mg, 0,54 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se trató con TFA (3 ml) durante 1 hora. La reacción se evaporó y el residuo sólido se trituró con éter y hexano y se filtró, dando el producto final deseado en forma de un sólido blanco (402 mg) con un rendimiento global del 80%. FIA-EM *m/e* = 458,2 (M+H), 456,3 (M-H).

## 20 Ejemplo 148



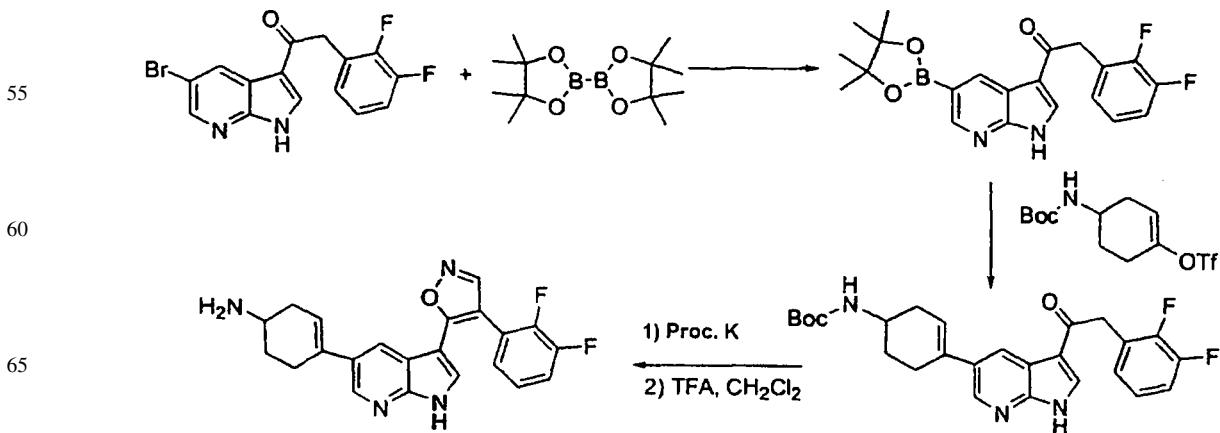
## Etapa D

Bencil-(4-{3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohex-3-enil)-amina (136)

35 Una mezcla de 1-[5-(4-bencilamino-ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona (150 mg, 0,27 mmol. Preparación: véase a continuación) y *t*-butoxibis(dimetilamino)metano (0,27 ml, 1,0 mmol, reactivo de Bredereck) en THF (5 ml) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío durante 0,5 h. El residuo se disolvió en etanol (10 ml) y se calentó a reflujo con hidrogenocloruro de hidroxilamina (94 mg, 1,35 mmol) y acetato sódico (1,62 mmol) durante 2,5 h. La mezcla se concentró, se suspendió en NaHCO<sub>3</sub> sat. y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía, dando 50 mg de el producto deseado con un rendimiento del 38,4%.

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,41 (s, NH), 8,86 (s, 1H), 8,85 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,45 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,5 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 5,98 (s a, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,4 (m, 4H), 1,79 (m, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 2,62 min; *m/e* 483,3 (M+H), 481,3 (M-H).

## Ejemplo 149

50 4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohex-3-enilamina (137)

Una suspensión de 1-(5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona (1,053 g, 3 mmol) y bis(pinacolato)diboro (840 mg, 3,3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (62 mg, 0,15 mmol) y KOAc (882 mg, 9,0 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se calentó a 80°C en atmósfera de argón durante 3 horas y después se concentró. El residuo se suspendió en agua y la filtración dio 1,15 g de 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-etanona con un rendimiento del 96%. CL-EM: m/e = 399,3 (M+H), 397,3 (M-H).

A una solución del éster bórico anterior (1,0 g, 2,5 mmol), 4-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluorometanosulfónico (690 mg, 2,0 mmol, preparado a partir de éster *terc*-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (Heterocycles 58 (2002) 471-504)) en un disolvente mixto de DMF (15 ml) y DMSO (6 ml) se le añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2,0 M (2 ml, 4 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La mezcla se desgasificó, se calentó a 80°C en atmósfera de argón durante 72 h y después se concentró a alto vacío para retirar la DMF. El residuo se suspendió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso y después se filtró. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando éster *terc*-butílico del ácido (4-[3-[2,3-difluoro-fenil]-acetil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-ciclohex-3-enil)-carbámico en forma de un sólido blanco (530 mg) con un rendimiento del 56%, CL-EM: m/e = 468,4 (M+H), 466,4 (M-H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13,41 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,90 (s a, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

El tratamiento del éster carbámico anterior (330 mg, 0,7 mmol) con reactivo de Bredeck seguido de hidrogeno-cloruro de hidroxilamina (de acuerdo con el Procedimiento General K) y después con TFA dio 300 mg del producto final.

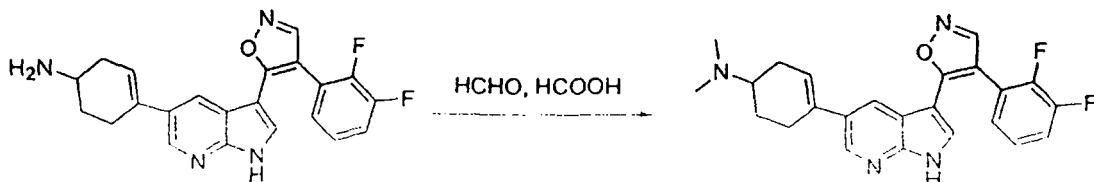
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,42 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (s a, 3H, NH<sub>3</sub>), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). CL/EM: t<sub>r</sub> 2,10 min; m/e 393,3 (M+H), 391,4 (M-H).

25

## Ejemplo 150

(4-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-ciclohex-3-enil)-dimetil-amina (138)

30



Una mezcla de 4-[3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-ciclohex-3-enilamina (47,8 mg, 0,12 mmol), formaldehído al 37% (0,5 ml) y ácido fórmico (1 ml) se calentó a 80°C durante 10 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC, dando 17,3 mg del producto de diamina con un rendimiento del 34,5%.

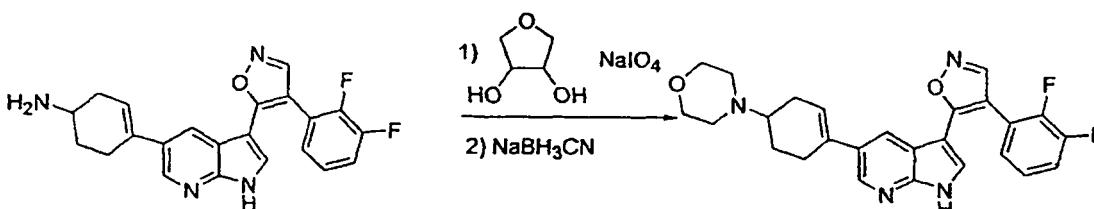
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,43 (s, 1H, NH), 9,48 (s, 1H, MsOH), 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,7-2,4 (m, 4H), 2,31 (s, 3H, MsOH), 2,22 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). CL/EM: t<sub>r</sub> 2,22 min; m/e 421,4 (M+H), 419,4 (M-H).

50

## Ejemplo 151

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-5-(4-morfolin-4-il-ciclohex-1-enil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (139)

55



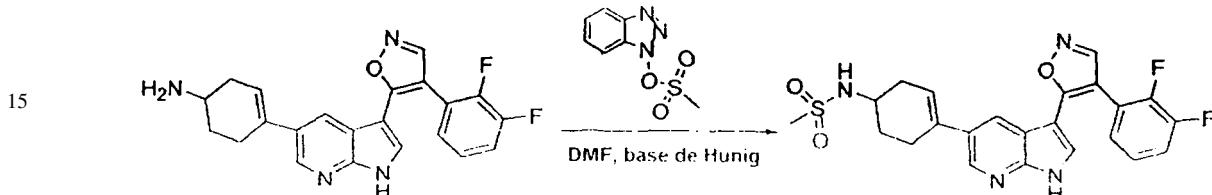
Una solución de 1,4-anhidroeritritol (208 mg, 2 mmol) en agua se trató con peryodato sódico (400 mg, 4 mmol) durante 12 h y se transfirió a una solución de 4-[3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-ciclohex-3-enilamina (50 mg, 0,12 mmol) en metanol (5 ml). La solución resultante se trató con cianoborohidruro sódico. Después de que la reacción se completara, se añadió TFA y la mezcla se concentró y se purificó por HPLC, dando el producto de morfolina (20 mg) con un rendimiento del 36%.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,43 (s, 1H, NH), 9,63 (s a, MsOH), 8,86 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (c, 1H), 7,34 (c, 1H), 7,29 (c, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,56-3,48 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H, MsOH), 1,75 (ddd, 1H). CL/EM:  $t_R$  2,22 min; m/e 463,4 (M+H), 461,4 (M-H).

5

## Ejemplo 152

10 *N*-(4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohex-3-enil)-metanosulfonamida (140)

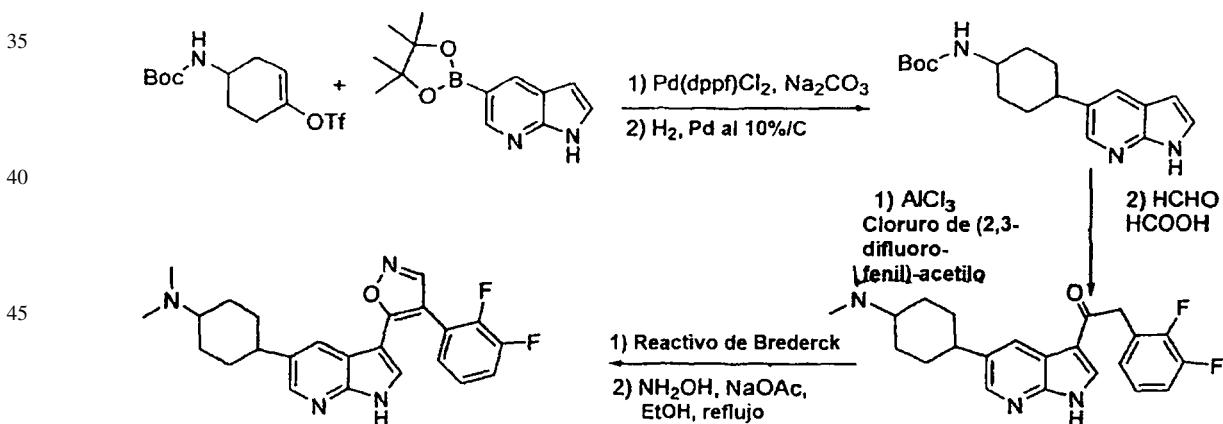


20 A una solución de 4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohex-3-enilamina (47 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron benzotriazol-1-il éster del ácido metanosulfónico (27 mg, 0,13 mmol) y base de Hunig (10 gotas) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió TFA y la mezcla de reacción se purificó por HPLC, dando la metanosulfonamida (25,9 mg) con un rendimiento del 46%.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,42 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,09 (s a, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,7-2,4 (m, 3H), 2,39 (s, 3H, MsOH), 2,14 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,66 (m, 1H). CL/EM:  $t_R$  3,38 min; m/e 471,3 (M+H), 469,3 (M-H).

## 30 Ejemplo 153

(4-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclohexil)-dimetilamina (141)



40 Una mezcla de 4-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (730 mg, 20 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (490 mg, 20 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,0 M (3 ml, 6 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas y después se concentró. El residuo se suspendió en agua, se filtró y el sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando éster *terc*-butílico del ácido [4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-ciclohex-3-enil]-carbámico (600 mg) con un rendimiento del 96%.

45 FIA-EM: *m/e* = 314,05 (M+H). Una suspensión del ciclohexeno anterior (300 mg) y Pd al 10%/C (200 mg) en un disolvente mixto 1:1 de EtOAc y MeOH (30 ml) se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> durante 20 h. La filtración dio éster *terc*-butílico del ácido [4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-ciclohexil]-carbámico (280 mg). FIA-EM: *m/e* = 316,3 (M+H).

50 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2,3-difluorofenilacetilo (1,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-ciclohexil]-carbámico (280 mg, 0,88 mmol) y AlCl<sub>3</sub> (612 mg, 4,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0°C. Despues de la adición, la reacción se agitó durante 1,5 h a 0°C. A la reacción se le añadió metanol (5 ml). Despues de 1 h. la reacción se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 1-[5-(4-Amino-ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-(2,3-difluoro-fenil)-etanona (229 mg) con un rendimiento del 70,5%. CL-EM: *m/e* = 370,3 (M+H), 368,4 (M-H). Despues

del tratamiento de la ciclohexilamina anterior (220 mg, 0,60 mmol) con formaldehído al 37% (2 ml) y ácido fórmico (4 ml) a 80°C durante 15 h, se obtuvo 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-[5-(4-dimetilamino-ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-etanona pura por cromatografía ultrarrápida (167 mg) con un rendimiento del 70,1%. CL-EM: m/e: 398,4 (M+H), 396,4 (M-H).

5

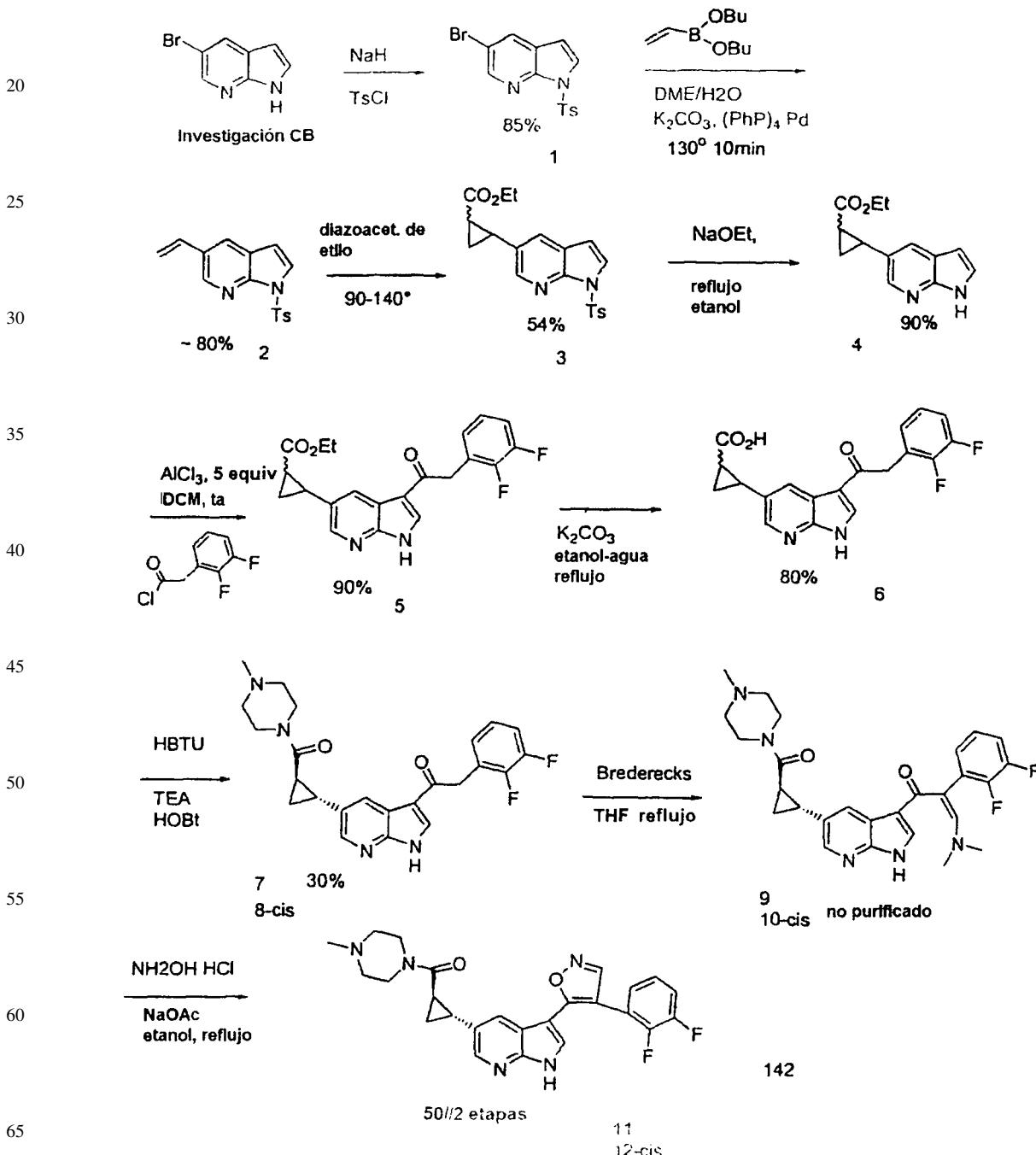
El producto final deseado (4-{3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrol *o*[2,3-*b*]piridin-5-il]-ciclohexil)-dimetil-amina, se preparó de acuerdo con el Procedimiento K por tratamiento de 2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-[5-(4-dimetilamino-ciclohexil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-etanona (200 mg, 0,5 mmol) con reactivo de Bredereck seguido de hidroxilamina con un rendimiento del 12,5%.

10

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,33 (s, 1H, NH), 9,39 (s a, OH), 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,09 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). CL/EM: t<sub>R</sub> 2,10 min; m/e 423,4 (M+H), 421,5 (M-H).

15

Esquema para I-142 e I-143



## Ejemplo 154

Sección experimental para compuestos de 5-ciclopropilazoindol:

5 2:

*1-(Tolueno-4-sulfonil)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina*

10 Se combinaron 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (300 mg, 0,85 mmol), éster dibutílico del ácido vinilbórico (184 mg, 1,0 mmol), carbonato potásico (420 mg, 3,0 mmol) y Pd( $\text{Ph}_3\text{P}$ )<sub>4</sub> en 3 ml de DME y 1 ml de agua en un tubo en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 10 min. Después la fase orgánica se separó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: cloruro de metileno), produciendo 215 mg (85%) de 1-(Tolueno-4-sulfonil)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. EM ES+ 299,0.

15

3:

*Éster etílico del ácido 2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-ciclopropanocarboxílico*

20 Se combinaron 1-(tolueno-4-sulfonil)-5-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0,67 mmol) y diazoacetato de etilo (730  $\mu\text{l}$ , 7,0 mmol) en 3 ml de xileno y la mezcla se calentó a 95°C durante 30 min y después a 115°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: cloruro de metileno), produciendo 140 mg (50%) de éster etílico del ácido 2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-ciclopropanocarboxílico en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. EM ES+ 385,3

25

4:

*Éster etílico del ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-ciclopropanocarboxílico*

30 Se añadió éster etílico del ácido 2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-ciclopropanocarboxílico (153 mg, 0,4 mmol) a 2 ml de etanol y se añadió una solución de etóxido sódico (~2,68 M, 300  $\mu\text{ml}$ , 0,8 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron varios ml de una solución sat. de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se evaporaron, produciendo 85 mg de éster etílico del ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-ciclopropanocarboxílico esencialmente puro, que se usó sin purificación adicional. EM ES+ 231,1

40 5:

*Éster etílico del ácido 2-{3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-ciclopropanocarboxílico*

45 Se preparó a partir de éster etílico del ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-ciclopropanocarboxílico usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en este documento. EM ES+ 385,2

6:

*Ácido 2-{3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-ciclopropanocarboxílico*

50 Se disolvió éster etílico del ácido 2-{3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-ciclopropanocarboxílico (130 mg, 0,33 mmol) en 1 ml de etanol y 1 ml de una solución al 10% de carbonato potásico. La mezcla se calentó a reflujo durante ~16 horas. Después, la reacción se acidificó con HCl 6 N a un pH de ~4-5 y se extrajo con diclorometano. El ácido 2-{3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-ciclopropanocarboxílico esencialmente puro se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM ES+ 357

60

7 (*trans*) y 8 (*cis*):

*2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-{5-(2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-etanona*

65 Se combinó ácido 2-{3-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-ciclopropanocarboxílico (93 mg, 0,26 mmol) con DIEA (67 mg, 0,52 mmol) y HBTU (113 mg, 0,3 mmol) en 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a ta durante ~15 min. Después, se añadió *N*-metilpiperazina (26 mg, 0,26 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 horas. La DMF se evaporó al vacío, se añadió agua y la suspensión se extrajo con diclorometano. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: metanol al 5%/DCM), produciendo la *trans*-2-(2,3-

# ES 2 297 498 T3

Difluoro-fenil)-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-etanona (35 mg,  $t_R$  0,5) y el isómero *cis* (16 mg,  $t_R$  0,3).

5 9:

*trans*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-propenona

10 Se preparó *trans*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-propenona a partir de *trans*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-etanona, usando un procedimiento similar al descrito previamente en este documento. Se aisló, pero no se purificó y se convirtió directamente en el isoxazol correspondiente.

15

10:

*cis*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-propenona

20

Se preparó *cis*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-propenona a partir de *cis*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-etanona, usando un procedimiento similar al descrito previamente en este documento. Se aisló, pero no se purificó y se convirtió directamente en el isoxazol correspondiente.

25

11:

*trans*-(2-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclopropil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (142)

30 Se preparó *trans*-(2-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclopropil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (142) a partir de *trans*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-propenona usando un procedimiento similar al descrito previamente en este documento. Se purificó por hplc prep y se aisló en forma de la sal TFA. CL/EM:  $t_R$  2,29 min; m/e 464,2 ( $M+H$ ).

35

$^1H$  RMN (500 MHz, MeOH-d4)  $\delta$ : 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,8-4,4 (m, 2H), 3,6-3,0 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

40

12:

*cis*-(2-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclopropil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (143)

45 Se preparó *cis*-(2-{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-ciclopropil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (143) a partir de *cis*-2-(2,3-Difluoro-fenil)-3-dimetilamino-1-{5-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il}-propenona usando un procedimiento similar al descrito previamente en este documento. Se purificó por hplc prep y se aisló en forma de la sal TFA. CL/EM:  $t_R$  2,24 min; m/e 464,2 ( $M+H$ ).

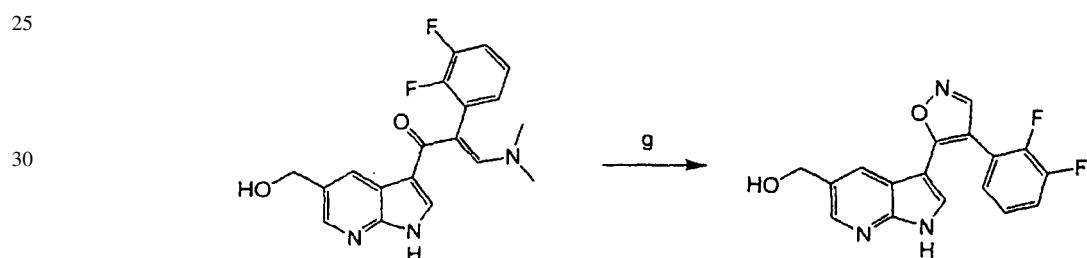
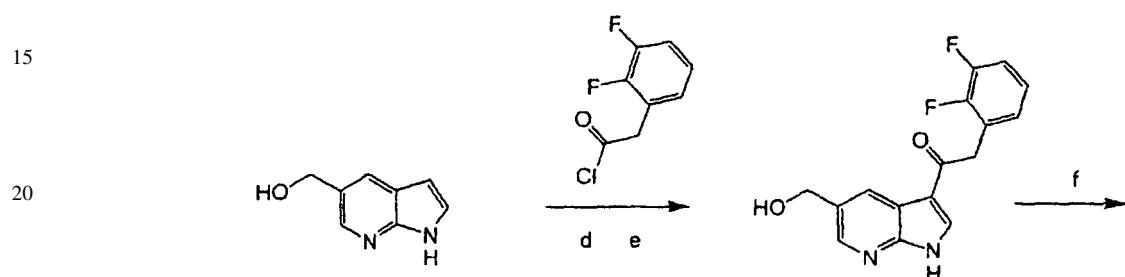
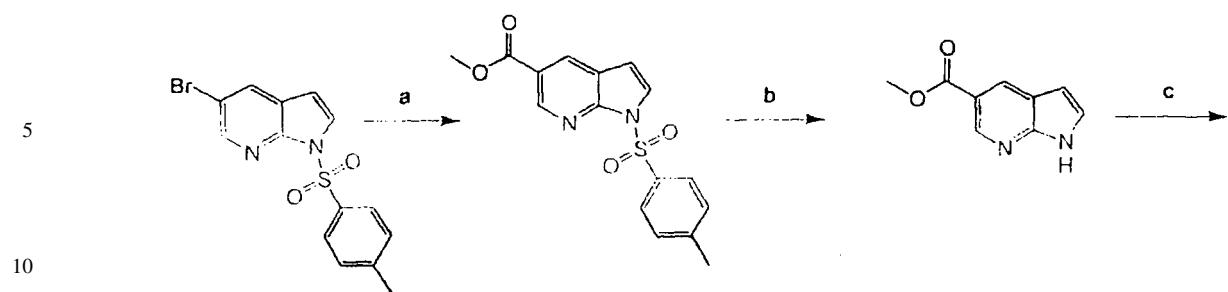
50

$^1H$  RMN (500 MHz, MeOH-d4)  $\delta$ : 8,65 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,0-4,0 (m, 2H), 3,6-3,0 (m, 6H), 2,85 (s a, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).

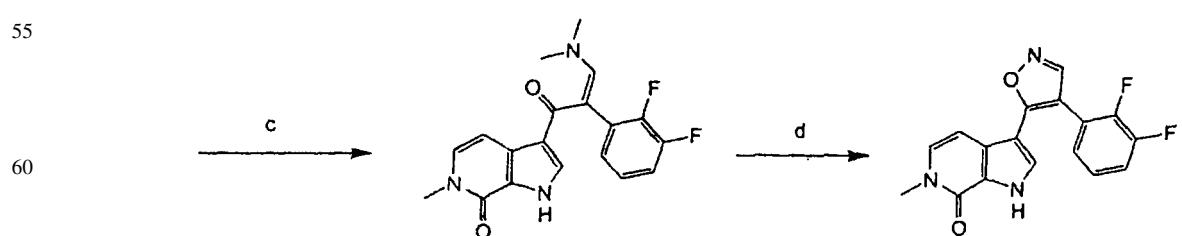
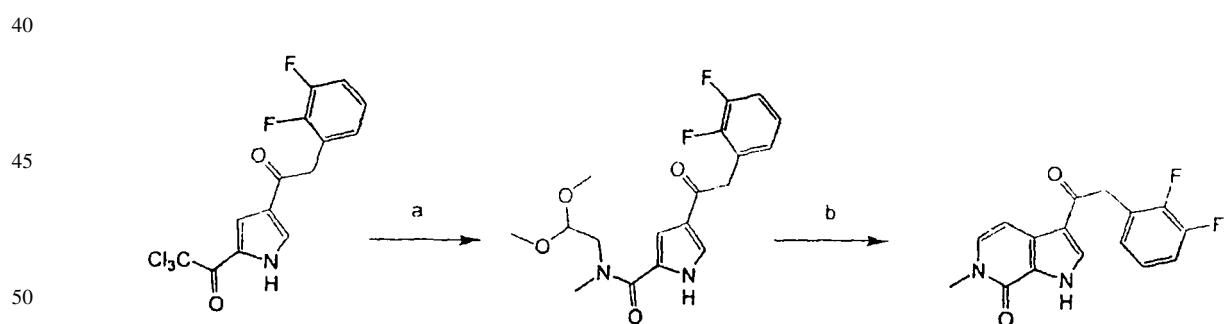
55

60

65



35 a) CO, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, MeOH, TEA, DMF; b) NaOMe/MeOH c) LAH, THF 70 C; d) AlCl<sub>3</sub> cloruro de metileno; e) NaOH 1 N, Metanol; f) reactivo de Bredereck, THF, 80°C; g) NH<sub>2</sub>OH-HCl, NaCO<sub>3</sub>, THF 80°C



60 65 a) 1) (2,2-Dimetoxi-etyl)-metil-amina, 80°C, acetonitrilo; b) Et<sub>2</sub>O, POCl<sub>3</sub>; c) reactivo de Bredereck, THF, 80°C; d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, NaCO<sub>3</sub>, THF 80°C

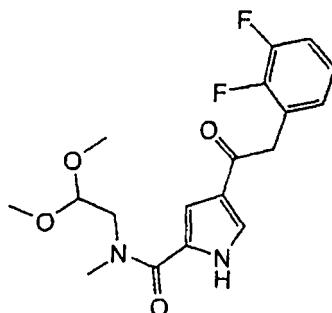
*Preparación de 3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona*

## Ejemplo 155

5

10

15



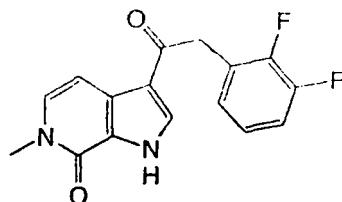
## Etapa A

20 (2,2-Dimetoxi-ethyl)-metil-amida del ácido 4-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se calentaron 2,2,2-tricloro-1-{4-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1*H*-pirrol-2-il}-etanona (300 mg, 0,82 mmol) y (2,2-dimetoxi-ethyl)-metil-amina (116 ml, 0,900 mmol) en acetonitrilo durante 5 h. La evaporación produjo 299 mg (99%) de 4- (2,2-dimetoxi-ethyl)-metil-amida del ácido [(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,1-9,9 (1H, s muy a), 7,02-6,96 (5H, cm), 4,51 (1H, s), 4,05 (2H, s) 3,59 (3H, s a), 3,39-3,36 (6H, s). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,13 min; m/e 367,26 (M+H), 365,34 (M-H).

## 30 Ejemplo 156

35



## 40 Etapa B

3-[2,3-Difluoro-fenil)-acetil]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona

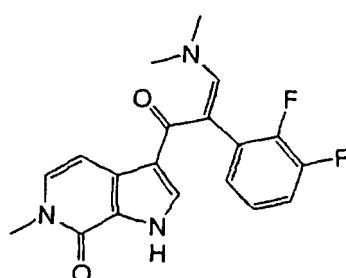
A (2,2-dimetoxi-ethyl)-metil-amida del ácido 4-[(2,3-difluoro-fenil)-acetil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,55 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió POCl<sub>3</sub> (50 ml, 0,55 mmol) a 0°C. La solución de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 14 h. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol) dio 67 mg (rendimiento del 41%) del compuesto del título.

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,8 (1H, s a), 8,34-8,33 (1H, d), 7,66-7,65 (1H, m) 7,36-7,32 (2H, cm), 7,16-7,15 (2H, m), 6,94-6,92 (1H, d), 4,35 (2H, s) 3,52 (3H, s a). CL/EM: 2,61 min; m/e 303,2 (M+H), 301,2 (M-H).

## 55 Ejemplo 157

60

65



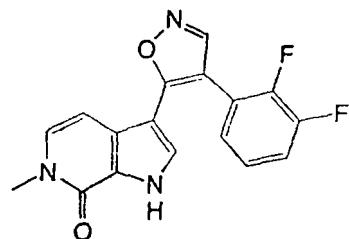
## Etapa C

3-[3-Dimetilamino-2-(2,3-difluoro-fenil)-acriloil]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona

5 A 3-[(2-Fluoro-fenil)-acetil]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona (67 mg, 0,22 mmol) en THF (20 ml) se le añadió reactivo de Bredereck (183 ml, 0,89 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante una noche. La concentración a vacío reducido dio un aceite rojo, que se usó tal como se obtuvo. CL/EM:  $t_R$  2,32 min; m/e 330,3 ( $M^+ - 27$ ),  $M^-$  256,3 ( $M - 27$ ) y  $t_R$  2,60 m/e  $M - 329,3$  ( $m - 27$ ).

10

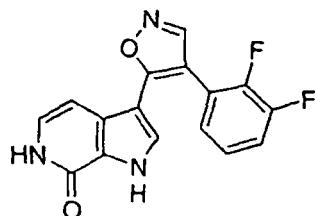
## Ejemplo 158

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona (144)

25 A 3-[3-Dimetilamino-2-(2-fluoro-fenil)-acriloil]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona (79 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron carbonato ácido sódico (19 mg, 0,0,27 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (23 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 5 h, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h más. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó ( $Na_2SO_4$ ). La concentración dio un aceite ámbar. La cromatografía preparativa de fase inversa produjo 3-[4-(2-Fluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-6-metil-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona (18,6 mg, rendimiento del 25%).

35  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,37 (1H, s a), 8,85 (1H, s), 7,655-7,650 (1H, d), 7,51-7,50 (1H, c), 7,39-7,37 (1H, d), 7,34-7,28 (2H, cm), 7,09-7,06 (2H, m). CL/EM:  $t_R$  3,21 min; m/e 328,1 ( $M + H$ ), 326,2 ( $M - H$ ).

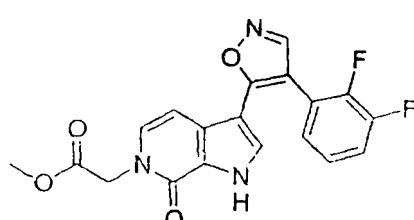
## Ejemplo 159

3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona (145)

50  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 12,65 (s, 0,75H), 12,31 (s, 0,25H), 11,17 (a, 0,75H), 11,09 (a, 0,25H), 9,23 (s, 0,25H), 8,82 (0,75H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,68 (d, 0,25H), 6,42 (d, 0,75H) CL/EM:  $t_R$  3,06 min; m/z 314,1 ( $M + H$ ), 312,2 ( $M - H$ )

55

## Ejemplo 160



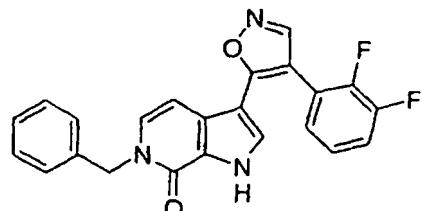
Éster metílico del ácido {3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-7-oxo-1,7-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il}-acético (146)

5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,73 (1H, s a), 8,84 (1H, s), 7,51-7,49 (H, cm), 7,464-7,468 (1H, d), 7,35-7,28 (2H, cm), 7,27-7,26 (1H, d), 6,47-6,46 (1H, d), 4,80 (2H, s), 3,68 (3H, s). CL/EM: t<sub>R</sub> 3,21 min; m/z 385,91 (M+H), 384,05 (M-H)

Ejemplo 161

10

15



20

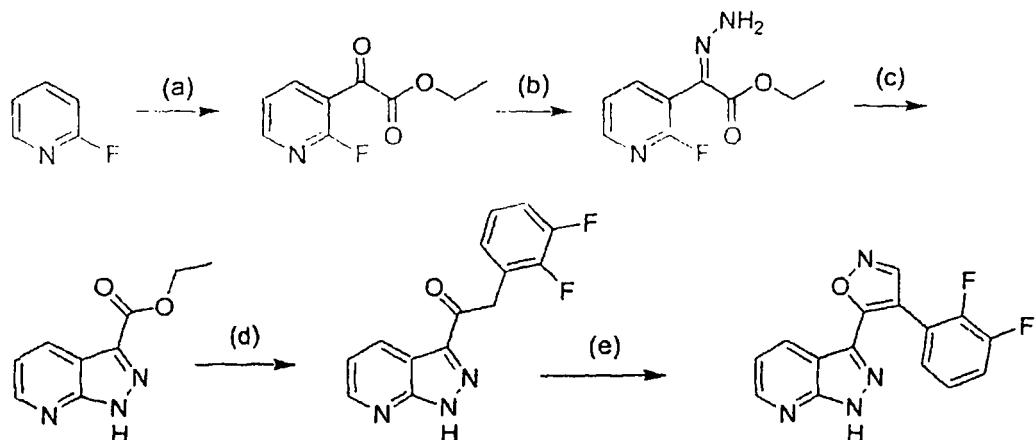
6-Bencil-3-[4-(2,3-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (147)

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 12,71 (1H, s a), 8,83 (1H, s), 7,53-7,47 (H, m), 7,44-7,43 (1H, d), 7,37-7,35 (1H, d), 7,34-7,24 (7H, cm), 6,49-6,47 (1H, d), 5,20 (1H, s). CL/EM: t<sub>R</sub> 4,0 min; m/z 403,9 (M+H), 402,1 (M-H)

Preparación de 31

30

35



40

45

50

Reactivos y condiciones: (a) (i) LHMDS, THF -78°C (ii) oxalato de dietilo; (b) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (i-PrO)<sub>4</sub>Ti, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) NMP, Microondas (250°C, 5 min); (d) LHMDS, ácido 2,3-difluoroacético, THF, 0°C; (e) (i) reactivo de Bredereck, THF, refluxo (ii) clorhidrato de hidroxilamina, NaOAc, THF, refluxo.

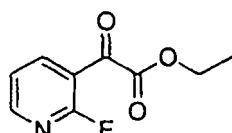
55

3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (31)

Ejemplo 162

60

65



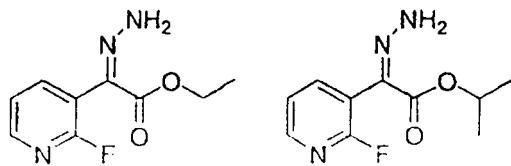
## Etapa A

## 2-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo

5 A una solución de 2-fluoropiridina (1,0 ml, 11,6 mmol) en THF (30 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbencina. La solución resultante se dejó en agitación durante 1,5 horas y después se añadió gota a gota oxalato de dietilo (1,89 ml, 13,9 mmol) mediante una jeringa. Después de 30 minutos, la solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con NH4Cl saturado y después con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró al vacío, dando un aceite. La cromatografía (EtOAc del 20% al 30%: hexano) dio 0,68 g (rendimiento del 30%) de 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo en forma de un aceite.

## Ejemplo 163

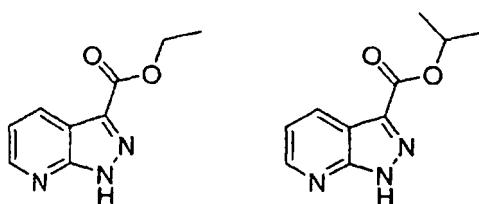
15



## 2-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-hidrazonoacetato de (Z)-etilo y 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidrazonoacetato de (Z)-isopropilo

30 A una solución de 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (1,8 g, 9,14 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadieron isopropóxido de titanio (5,45 ml, 18,3 mmol) e hidrazina (0,89 ml, 18,3 mmol). La solución amarilla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas seguido de la adición de agua (2 ml). Después de 2,5 horas, la suspensión se filtró a través de celite y se lavó con diclorometano. La concentración del disolvente dio 1,29 gramos de una mezcla 1:2 de 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidrazonoacetato de (Z)-etilo CL-EM  $t_R$  1,5 min ES+ (212) y 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidrazonoacetato de (Z)-isopropilo CL-EM  $t_R$  2,0 min ES+ (226) en forma de un sólido ceroso.

## 40 Ejemplo 164

55 1*H*-Pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de etilo

Una solución de (1,01 g, 4,96 mmol) de una mezcla 1:2 de 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidrazonoacetato de (Z)-etilo y 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidrazonoacetato de (Z)-isopropilo en NMP (12 ml) se dividió en tres recipientes de microondas de 5 ml y después se calentó a 250°C durante 5 min. Las reacciones se combinaron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron con agua y cloruro sódico saturado y después se secaron (MgSO4) y se concentraron a sequedad. La cromatografía (SiO2, de 4:1 a 1:1 de EtOAc:hexano) dio 0,59 g (rendimiento del 65%) de una mezcla 2:1 de 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de etilo CL-EM  $t_R$  2,1 min ES+ (192,1), ES- (190,1) y 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de isopropilo CL-EM  $t_R$  2,4 min ES+ (206,1), ES- (204,2) en forma de un sólido rosa.

65

## Ejemplo 165



## Etapa D

## 15 2-(2,3-Difluorofenil)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etanona

A una solución de ácido 2,3-difluorofenilacético (236 mg, 1,4 mmol) en THF a 0°C se le añadieron 3,85 ml (3,85 mmol) de una solución de *bis*-trimetilsililamida de litio en THF. Después, la solución resultante se añadió a una solución de una mezcla 2:1 de 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de etilo y 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de isopropilo (104 mg, 0,55 mmol) en THF. La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC y HPLC y se interrumpió con NH4Cl saturado, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró, dando 137 mg (rendimiento del 91%) de 2-(2,3-difluorofenil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)etanona. CL-EM  $t_R$  = 3,3 min ES+ (274,0) ES- (272,1)

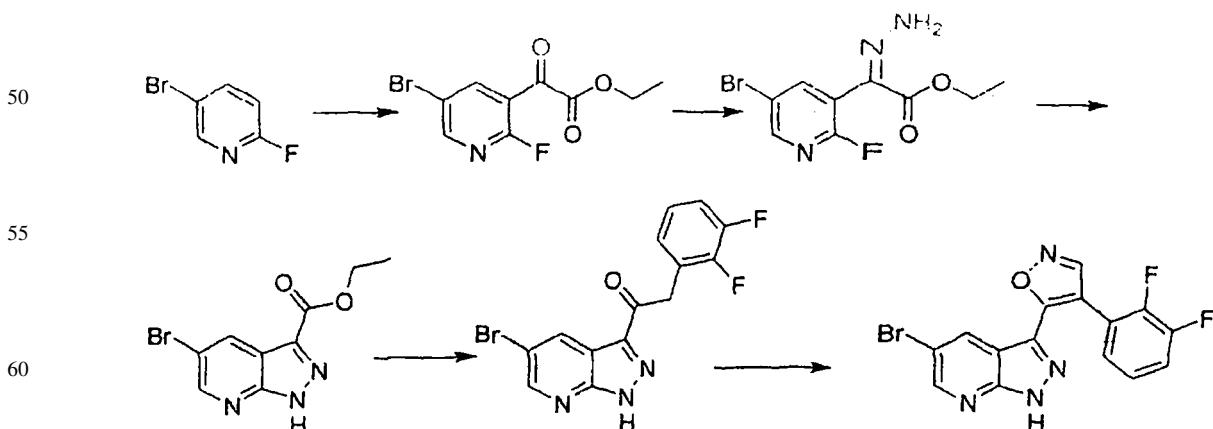
25

## Ejemplo 166

Preparación de 3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (31)

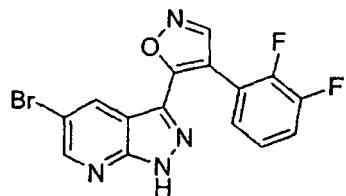
40 Se dejó reaccionar 2-(2,3-difluorofenil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)etanona (137 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el PROCEDIMIENTO DE BREDERECKS, produciendo 112 mg (rendimiento del 40%) de 3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.

45  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CD3OD)  $\delta$ : 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,46 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H) y 7,22 (m a, 1H);  $^1\text{H}$  RMN (Acetona-d6)  $\delta$ : 8,81 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H) 8,66 (dd,  $J$  = 1,5 y 4,5 Hz, 1H) 8,48 (dd,  $J$  = 1,5 y 8,2 Hz, 1H) 7,57 (m, 1H) 7,39 (m, 2H) 7,28 (m, 1H). CL/EM  $t_R$  3,30 min; m/e 299 (M+H), 297 (M-H)



65 Reactivos y condiciones: (a) (i) LHMDS, THF -78°C (ii) oxalato de dietilo; (b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$  (*i*-PrO)4Ti,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) NMP, Microondas (250°C, 5 min.); (d) LHMDS, ácido 2,3-difluoroacético, THF, 0°C; (e) (i) reactivo de Bredereck, THF, refluxo (ii) clorhidrato de hidroxilamina, NaOAc, THF, refluxo.

### Ejemplo 167

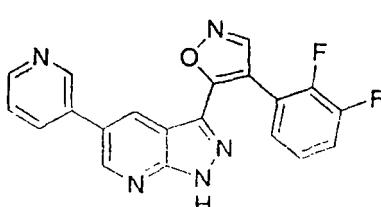


5-Bromo-3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (149)

15 Se preparó 5-bromo-3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina partiendo de 5-bromo-2-fluoropiridina.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 14,59 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,52 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,55-7,50 (m, 2H) v 7,34-7,30 ppm (m, 1H). CL/EM t: 4,0 min; m/e 377 (M+H) 375 (M-H)

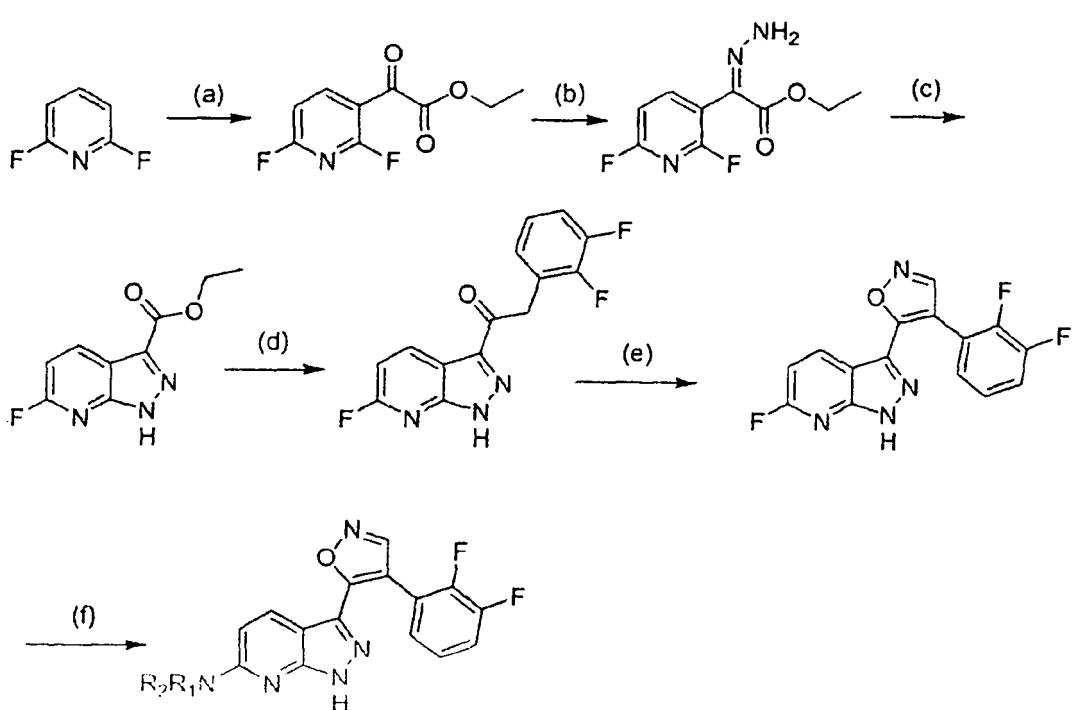
20 Ejemplo 168



3 (4 (2,3-Difluorofenil)isoxazol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (150)

35 Se preparó 3-(4-(2,3-difluorofenil)isoxazol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina de acuerdo con PROCEDIMIENTO PARA EL ACOPLAMIENTO DE SUZUKI, produciendo 3.8 mg (rendimiento del 13%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ: 14,52 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,05 Hz, 2H), 8,68 (d, *J* = 4,63 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), y 7,35-7,31 ppm (m, 1H). CL/EM t<sub>p</sub> 2,5 min; m/e 376 (M+H), 374 (M-H)

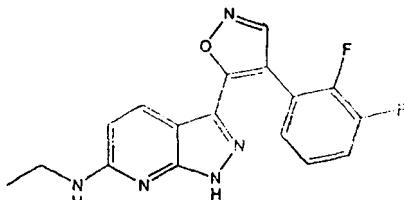


Reactivos y condiciones: (a) (i) LHMDS, THF -78°C (ii) oxalato de dietilo; (b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$  (*i*-PrO)<sub>2</sub>Ti,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) NMP, Microondas (250°C, 5 min.); (d) LHMDS, ácido 2,3-difluoroacético, THF, 0°C; (e) (i) reactivo de Bredereck, THF, reflujo (ii) clorhidrato de hidroxilamina, NaOAc, THF, reflujo; (f)  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , NMP.

5

Ejemplo 169

10



15

{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-etil-amina (30)

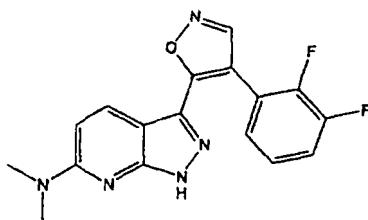
20

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Acetona-d6)  $\delta$ : 1,2 (t, 3H), 3,5 (c, 2H solapamiento d-disolvente), 6,6 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,7 (s, 1H). CL/EM:  $t_R$  3,3 min; m/e 342 (M+H), 340,2 (M-H).

25

Ejemplo 170

30



35

{3-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il}-dimetil-amina (32)

40

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Acetona-d6)  $\delta$ : 3,2 (s, 6H), 6,8 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,7 (s, 1H). CL/EM:  $t_R$  3,6 min; m/e 342 (M+H), 340,1 (M-H)

Ejemplo 171

45

Determinación de  $K_i$  para la Inhibición de c-Met

50

Se investigó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad quinasa de c-Met usando un sistema enzimático acoplado convencional (Fox y col., Protein Sci. 1998, 7, 2249). Las reacciones se realizaron en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 200  $\mu\text{M}$  (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y poliGluTyr 10  $\mu\text{M}$  (Sigma Chemical Company, St. Louis). Las reacciones se realizaron a 30°C y con una concentración 80 nM de c-Met. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de piruvato quinasa y 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de lactato deshidrogenasa.

55

Se preparó una solución tampón de ensayo de reserva que contenía todos los reactivos indicados anteriormente con la excepción de ATP y un compuesto de ensayo de la presente invención. La solución tampón de ensayo de reserva (175  $\mu\text{l}$ ) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5  $\mu\text{l}$  del compuesto de ensayo de la presente invención a concentraciones finales que incluían de 0,006  $\mu\text{M}$  a 12,5  $\mu\text{M}$  a 30°C durante 10 minutos. Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos preparando diluciones seriadas (a partir de soluciones de reserva de compuesto 10 mM) con DMSO de los compuestos de ensayo de la presente invención en placas hijas. La reacción se inició por la adición de 20  $\mu\text{l}$  de ATP (concentración final 200  $\mu\text{M}$ ). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 minutos a 30°C. Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor.

60

Se descubrió que los compuestos de la presente invención eran inhibidores de c-Met. Los compuestos 1, 2, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 46, 48, 49, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 105, 106, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116,

## ES 2 297 498 T3

117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 129, 130, 131, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 149, 153, 154, y 155 tenían valores de  $K_i < 0,2 \mu\text{M}$ . Los compuestos 31, 35, 39, 41, 45, 55, 103, 104, 108, 111, 132, 134, 143, 144 y 148 tenían valores de  $K_i$  de 0,2  $\mu\text{M}$  a <1,0  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 11, 29, 30, 32, 36, 47, 51, 52, 54, 56, 80, 100, 101, 107, 143, 145, 146, 147, 151 y 152 tenían valores de  $K_i$  de 1,0  $\mu\text{M}$  a 12,5  $\mu\text{M}$ .

5

### Ejemplo 172

#### *Ensayo de inhibición de GSK-3*

10 Se investigó la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de GSK-3 $\beta$  (AA 1-420) usando un sistema enzimático acoplado convencional (Fox y col., Protein Sci. 1998, 7, 2249). Las reacciones se realizaron en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato del ensayo fueron ATP 20  $\mu\text{M}$  (Sigma Chemicals, 15 St Louis, MO) y péptido 300  $\mu\text{M}$  (American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones se realizaron a 30°C y con una concentración de 20 nM de GSK-3 $\beta$ . Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de piruvato quinasa y 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de lactato deshidrogenasa.

20 Se preparó una solución tampón de ensayo de reserva que contenía todos los reactivos indicados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de la presente invención. La solución tampón de ensayo de reserva (175 ml) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5  $\mu\text{l}$  del compuesto de ensayo de la presente invención a concentraciones finales que incluían de 0,002  $\mu\text{M}$  a 30  $\mu\text{M}$  a 30°C durante 10 minutos. Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos preparando diluciones seriadas (a partir de soluciones de reserva de compuesto 10 mM) con DMSO de los 25 compuestos de ensayo de la presente invención en placas hijas. La reacción se inició por la adición de 20  $\mu\text{l}$  de ATP (concentración final 20  $\mu\text{M}$ ). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 minutos a 30°C. Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor.

30 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían GSK3. Los compuestos 63, 64, 67, 68, 69, 70, 72, 82, 86, 90, 97, 98, 99, 106, 109, 113, 114, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 149 y 155 tenían valores de  $K_i < 0,2 \mu\text{M}$ . Los compuestos 36, 37, 38, 43, 44, 49, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 71, 76, 77, 78, 79, 81, 83, 84, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 105, 110, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 132, 134, 136, 142 y 145 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a <1,0  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 1, 2, 29, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 52, 55, 75, 80, 85, 87, 91, 95, 102, 103, 104, 108, 35 111, 143, 148, 150, 151, 153 y 154 tenían valores de  $K_i$  de 1,0 a 12,5  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 173

#### *Ensayo de inhibición de JAK3*

40 La inhibición por el compuesto de JAK3 se ensayó por el procedimiento descrito por G. R. Brown, y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, vol. 10, pág. 575-579 de la siguiente manera. En placas Maxisorb, previamente recubiertas a 4°C con Poli (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 y después lavadas con solución salina tamponada con fosfato a 0,05% y Tween (PBST), se añadieron ATP 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y una solución de compuesto en DMSO. La reacción se inició con enzima JAK y las placas se incubaron durante 60 minutos a 30°C. Después las placas se lavaron con PBST, se añadieron 100 ml de anticuerpo 4G10 conjugado con HRP y la placa se incubó durante 90 minutos a 30°C. La placa se lavó de nuevo con PBST, se añadieron 100 ml de solución de TMB y las placas se incubaron durante otros 30 minutos a 30°C. Se añadió ácido sulfúrico (100 ml de una concentración 1 M) para detener la reacción y la placa se leyó a 450 nm para 50 obtener las densidades ópticas para el análisis para determinar los valores de  $\text{CI}_{50}$ .

55 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían JAK3. Los compuestos 37, 38, 41, 43, 48, 49, 57, 58, 59, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 73, 75, 76, 77, 79, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 105, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 153, 154 y 155 tenían valores de  $K_i < 0,2 \mu\text{M}$ . Los compuestos 1, 2, 35, 39, 42, 44, 46, 47, 51, 53, 56, 61, 63, 64, 69, 74, 78, 81, 85, 97, 106, 109, 110, 116, 118, 124, 129, 130, 134, 141, 142, 145, y 149 tenían los valores  $K_i$  de 0,2 a <1,0  $\mu\text{M}$ . Los compuestos 31, 34, 36, 40, 45, 50, 52, 55, 60, 62, 72, 80, 102, 103, 104, 108, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 131, 132, 143, 144, 150 y 152 tenían valores de  $K_i$  de 1,0 a 12,5  $\mu\text{M}$ .

60

### Ejemplo 174

#### *Ensayo de enzima SYK*

65 Se investigó la capacidad de los compuestos de inhibir SYK usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox y col., Protein Sci. 1998, 7, 2249). Las reacciones se realizaron en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato del ensayo fueron ATP 200  $\mu\text{M}$  (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y péptido poli Gly-Tyr 4  $\mu\text{M}$  (Sigma Chemical Co.). Los ensayos se realizaron a 30°C

y con una concentración de SYK 200 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu$ M, 30  $\mu$ g/ml de piruvato quinasa y 10  $\mu$ g/ml de lactato deshidrogenasa.

5 Se preparó una solución tampón de ensayo de reserva que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de SYK, DTT y el compuesto de ensayo de interés de la presente invención. Se pusieron 56  $\mu$ l de la reacción de ensayo en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 1  $\mu$ l de solución de reserva en DMSO 2 mM que contenía el compuesto de ensayo de la presente invención (concentración final de compuesto 30  $\mu$ M). La placa se pre-incubó durante 10 minutos a 30°C y la reacción se inició por la adición de 10  $\mu$ l de enzima (concentración final 25 nM). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C y los valores de  $K_i$  para los compuestos de la presente invención se determinaron de acuerdo con procedimientos convencionales.

10

15 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían SYK. Los compuestos 1, 43, 67, 68, 70, 77, 86, 90, 99, 135 y 155 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a <1,0  $\mu$ M. Los compuestos 29, 35, 37, 38, 41, 42, 44, 61, 65, 71, 73, 76, 82, 84, 88, 91, 93, 98, 106, 133 y 134 tenían valores de  $K_i$  de 1,0 a 12,5  $\mu$ M.

#### Ejemplo 175

##### *Ensayo enzimático de KDR*

20 Se investigó la capacidad de los compuestos de inhibir KDR usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox y col., Protein Sci. 1998, 7, 2249). Los ensayos se realizaron en una mezcla de HEPES 200 mM (pH 7,5), 25  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 300  $\mu$ M (Sigma Chemicals) y poli E4Y 10  $\mu$ M (Sigma). Los ensayos se realizaron a 37°C y con una concentración de KDR 30 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200  $\mu$ M, 30  $\mu$ g/ml de piruvato quinasa y 10  $\mu$ g/ml de lactato deshidrogenasa.

30 Se preparó una solución tampón de ensayo de reserva que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 177  $\mu$ l de la solución de reserva en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 3  $\mu$ l de solución de reserva en DMSO 2 mM que contenía el compuesto de ensayo (concentración final de compuesto 30  $\mu$ M). La placa se preincubó durante aproximadamente 10 minutos a 37°C y la reacción se inició por la adición de 20  $\mu$ l de ATP (concentración final 300  $\mu$ M). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas Molecular Devices (Sunnyvale, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 37°C. Los compuestos que mostraron una inhibición mayor del 50% frente a los pocillos patrón que contenían la mezcla de ensayo y DMSO sin compuesto de ensayo se titularon para determinar los valores de  $CI_{50}$ .

35

40 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían KDR. Los compuestos 48, 49, 58, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 133, 137, 138, 140, 149, 154, y 155 tenían valores de  $K_i$  < 0,2  $\mu$ M. Los compuestos 2, 35, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 53, 55, 56, 57, 59, 61, 75, 76, 87, 91, 92, 95, 104, 105, 106, 109, 110, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 135, 136, 139, 142, 148, 150 y 153 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a <1,0  $\mu$ M. Los compuestos 1, 31, 36, 39, 41, 47, 51, 62, 63, 64, 73, 74, 85, 86, 102, 111, 115, 132, 134 y 141 tenían valores de  $K_i$  de 1,0 a 12,5  $\mu$ M.

45

#### Ejemplo 176

##### *Inhibición de FLT-3*

50 Se investigó la capacidad de los compuestos de inhibir la actividad de FLT-3 usando un ensayo de unión a filtro radiométrico. Este ensayo controla la incorporación de  $^{33}P$  en un sustrato de poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se realizaron en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 90  $\mu$ M y 0,5 mg/ml de pE4Y (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de los compuestos generalmente está comprendida entre 0,01 y 5  $\mu$ M. Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos preparando diluciones seriadas a partir de una solución de reserva en DMSO 10 mM del compuesto de ensayo. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

55

60 Se prepararon dos soluciones de ensayo. La solución 1 contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 180  $\mu$ M (que contenía 0,3  $\mu$ Ci de  $[\gamma-^{33}P]ATP$  para cada reacción). La solución 2 contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y FLT 3 nM. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos mezclando 50  $\mu$ l de solución 1 y 2,5  $\mu$ l de los compuestos de ensayo. La reacción se inició con solución 2. Después de una incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con 50  $\mu$ l de TCA al 20% que contenía ATP 0,4 mM. Después, todo el volumen de reacción se transfirió a una placa de filtro y se lavó con TCA al 5% por medio de un Harvester 9600 de TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de incorporación de  $^{33}P$  en pE4Y se analizó por un contador de centelleo Packard TopCount Microplate (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando el software Prism para conseguir un valor de  $CI_{50}$  o  $K_i$ .

65

## ES 2 297 498 T3

Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían FLT. Los compuestos 38, 57, 59, 65, 68, 70, 71, 76, 77, 79, 82, 84, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 98, 99, 105, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 142, 149, 153 y 155 tenían valores de  $K_i < 0,2 \mu\text{M}$ . Los compuestos 1, 43, 46, 47, 48, 49, 53, 58, 61, 62, 63, 64, 66, 69, 73, 75, 78, 81, 85, 96, 103, 106, 109, 110, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 132, 136, 141, 143 y 154 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a  $<1,0 \mu\text{M}$ .  
5 Los compuestos 2, 31, 34, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 56, 60, 72, 74, 80, 83, 102, 104, 108, 111, 144 y 152 tenían valores de  $K_i$  de 1,0 a 12,5  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 177

#### 10 *Inhibición de FMS*

Se investigó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de FMS usando un ensayo de unión a filtro radiométrico. Este ensayo controla la incorporación de  $^{33}\text{P}$  en un sustrato de poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se realizaron en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 90  $\mu\text{M}$  y pE4Y a 0,5 mg/ml (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de los compuestos generalmente está comprendida entre 0,01 y 5  $\mu\text{M}$ . Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos preparando diluciones seriadas a partir de una solución de reserva en DMSO 10 mM del compuesto de ensayo. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

20 Se prepararon dos soluciones de ensayo. La solución 1 contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 180  $\mu\text{M}$  (que contenía 0,3  $\mu\text{Ci}$  de  $[\gamma-^{33}\text{P}]$ ATP para cada reacción). La solución 2 contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y FMS 3 nM. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos mezclando 50  $\mu\text{l}$  de solución 1 y 2,5  $\mu\text{l}$  de los compuestos de ensayo. La reacción se inició con solución 2. Después de incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50  $\mu\text{l}$  de TCA al 20% que contenía una concentración 0,4 mM de ATP. Después, todo el volumen de reacción se transfirió a una placa de filtro y se lavó con TCA al 5% por medio de un Harvester 9600 a partir de un TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de incorporación de  $^{33}\text{P}$  en pE4Y se analizó por un contador de centelleo Packard TopCount Microplate (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando el software Prism para conseguir un valor de  $\text{CI}_{50}$  o  $K_i$ .

### Ejemplo 178

#### 30 *Inhibición de c-KIT*

35 Se investigó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de c-KIT usando un ensayo de unión a filtro radiométrico. Este ensayo controla la incorporación de  $^{33}\text{P}$  en un sustrato de poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se realizaron en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 700  $\mu\text{M}$  y pE4Y a 0,5 mg/ml (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de los compuestos generalmente está comprendida entre 0,01 y 5  $\mu\text{M}$ . Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos preparando diluciones seriadas a partir de una solución de reserva en DMSO 10 mM del compuesto de ensayo. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

40 Se preparan dos soluciones de ensayo. La solución 1 contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 1,4 mM (que contenía 0,5  $\mu\text{Ci}$  de  $[\gamma-^{33}\text{P}]$ ATP para cada reacción). La solución 2 contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y c-KIT 3 nM. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos mezclando 33  $\mu\text{l}$  de solución 1 y 1,65  $\mu\text{l}$  de los compuestos de ensayo. La reacción se inició con 33  $\mu\text{l}$  de solución 2. Después de incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con 50  $\mu\text{l}$  de TCA al 10% que contenía una concentración de 0,2 mM de ATP. Después todo el volumen de reacción se transfirió a una placa de filtro y se lavó con TCA al 5% por medio de un Harvester 9600 a partir de un TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de incorporación de  $^{33}\text{P}$  en pE4Y se analizó por medio de un contador de centelleo Packard TopCount Microplate (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando el software Prism para conseguir un valor de  $\text{CI}_{50}$  o  $K_i$ .

45 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían c-KIT. Los compuestos 1, 38, 43, 49, 53, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 99, 105, 106, 109, 110, 114, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 149, 153 y 155 tenían valores de  $K_i < 0,2 \mu\text{M}$ . Los compuestos 40, 46, 48, 55, 60, 62, 108, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 y 144 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a  $<1,0 \mu\text{M}$ .

50

### Ejemplo 179

#### 60 *Inhibición de AUR-2*

65 Los compuestos se investigaron de la siguiente manera para determinar su capacidad de inhibir Aurora-2 usando el ensayo enzimático acoplado convencional (Fox y col. (1998) *Protein Sci* 7, 2249). A una solución de tampón de ensayo de reserva que contenía HEPES 0,1 mM, 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato

## ES 2 297 498 T3

2,5 mM, NADH 300 mM, 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 40 mM, y péptido 800 mM (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) se le añadió una solución en DMSO de un compuesto de la presente invención a una concentración final de 30  $\mu$ M. La mezcla resultante se incubó a 30°C durante 10 min. La reacción se inició por medio de la adición de 10  $\mu$ l de solución de reserva de Aurora-2 para dar una concentración final de 700 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción se obtuvieron controlando la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor.

5 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían AUR-2. Los compuestos 37, 44, 49, 57, 59, 65, 10 68, 70, 71, 76, 86, 87, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99 y 153 tenían valores de  $K_i$  < 0,2  $\mu$ M. Los compuestos 1, 2, 38, 42, 43, 46, 47, 48, 58, 75, 82, 83, 91, 134 y 145 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a <1,0  $\mu$ M.

### Ejemplo 180

#### 15 *Ensayo de inhibición de TAK-1*

20 Se investigó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de TAK-1 usando un ensayo de unión a filtro radiométrico. Las reacciones se realizaron en una solución que contenía tampón A (HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM), NaCl 25 mM, DTT 2 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 50  $\mu$ M (una mezcla de ATP no marcado (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) y ATP marcado con <sup>33</sup>P (Perkin Elmer Life Science, Boston, MA) para una actividad específica final de 50  $\mu$ Ci/mol) y proteína básica de mielina bovina 12  $\mu$ M (MBP, Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, MA). Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (~ 20°C) usando proteína de fusión TAK1A-TAB 20 nM. En estas condiciones, el grado de reacción es lineal con el tiempo 25 durante un periodo de 2 horas.

30 Un compuesto de ensayo de la presente invención (1  $\mu$ l en DMSO) se combinó con ATP y tampón A en un volumen final de 47  $\mu$ l en una placa de 96 pocillos. Típicamente, se realizó una titulación de 6 puntos preparando diluciones seriadas (a partir de soluciones de reserva de compuesto 10 mM) con DMSO de los compuestos de ensayo de la 35 presente invención en placas hijas, para concentraciones finales que incluían de 0,046  $\mu$ M a 3,73  $\mu$ M. La reacción se inicio por medio de la adición de 20  $\mu$ l de una solución enzimática de reserva que contenía fusión TAK1A-TAB (descrita por Sugita, T. y col., en Biochem. Biophys. Res. Comm. 2002, 297, 1277-1281), MBP, tampón A, NaCl y DTT. Se dejó que la reacción continuara durante 2 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con un volumen igual de ATP no marcado 10 mM en ácido tricloroacético al 10%. Una alícuota de 110  $\mu$ l de la reacción inactivada 40 se transfirió a una placa de filtro Multiscreen PH (Millipore, Billerica, MA) y se dejó incubar a temperatura ambiente durante una noche (típicamente 16-20 horas). Después de la incubación, las placas de filtro se lavaron con 3 alícuotas de 150  $\mu$ l de ácido tricloroacético al 5% usando un lavador de placas Biotek Elx405 modificado. A cada pocillo se le añadió una alícuota de 70  $\mu$ l de líquido de centelleo Microscint 20 (PerkinElmer) y la placa después se selló y se leyó en un contador de centelleo de microplacas TopCount NXT (Perkin Elmer). Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor.

45 Se descubrió que los compuestos de la presente invención inhibían TAK-1. Los compuestos 68, 70, 71, 110, 135, 136, 137, 138, 140 y 155 tenían valores de  $K_i$  < 0,2  $\mu$ M. Los compuestos 48, 49, 53, 61, 69, 77, 78, 79, 84, 97, 98, 99, 106, 109, 115, 116, 117, 118, 133, 139, 141 y 142 tenían valores de  $K_i$  de 0,2 a <1,0  $\mu$ M. Los compuestos 46, 62, 72, 111, 112, 113, 114 y 119 tenían valores de  $K_i$  de 1,0 a 12,5  $\mu$ M.

50 Aunque se han descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos del presente documento pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y procedimientos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas y no por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

55

60

65

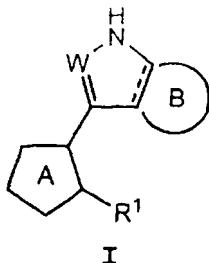
## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula I:

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

W es CH o N, donde el H está opcionalmente reemplazado por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o NH<sub>2</sub>;

20

el Anillo B es un anillo arilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 nitrógenos;

R<sup>1</sup> es un anillo fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido;

25 donde dicho sustituyente opcional del Anillo B o R<sup>1</sup> se selecciona entre 1-3 grupos R<sup>3</sup>, donde cada R<sup>3</sup> es, independientemente, oxo, halógeno, -B(OH)<sub>2</sub>, -R°, -OR°, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con R°, fenilo opcionalmente sustituido con R°, -O(fenilo) opcionalmente sustituido con R°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido con R°, -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido con R°, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NHR°, -N(R°)<sub>2</sub>, -NR°C(O)R°, -NR°C(S)R°, -NR°C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -NR°C(S)N(R°)<sub>2</sub>, -NR°CO<sub>2</sub>R°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -NR°NR°CO<sub>2</sub>R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R°, -CO<sub>2</sub>R°, -C(O)R°, -C(S)R°, -C(O)N(R°)<sub>2</sub>, -C(S)N(R°)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R°)<sub>2</sub>, -OC(O)R°, -C(O)N(OR°)R°, -C(NOR°)R°, -S(O)<sub>2</sub>R°, -S(O)<sub>3</sub>R°, -SO<sub>2</sub>N(R°)<sub>2</sub>, -S(O)R°, -NR°SO<sub>2</sub>N(R°)<sub>2</sub>, -NR°SO<sub>2</sub>R°, -N(OR°)R°, -C(=NH)-N(R°)<sub>2</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R°;

30 donde cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-10 miembros, fenilo, -O(fenilo), -CH<sub>2</sub>(fenilo), anillo heterocíclico de 5 miembros,

35

donde cada R° está opcionalmente sustituido con J,

35 donde J es arilo, fenilo, heteroarilo, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)fenilo, halógeno, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), o dos R° se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

45 donde cada grupo de J está opcionalmente sustituido con J', donde J' es NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)fenilo, halógeno, -NHSO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos J' está opcionalmente sustituido con un grupo alifático C<sub>1-4</sub>, halógeno, donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> de J' está sin sustituir;

50

donde cada grupo alifático o heteroalifático o anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con R<sup>3</sup>, =O, =S, =NNHR\*, =NN(R\*)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo) o =NR\*, donde cada R\* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R\* se seleccionan entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, heteroarilo, arilo, NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R\*, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente de R\* está sin sustituir;

60 donde cada nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con -(alifático C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>;

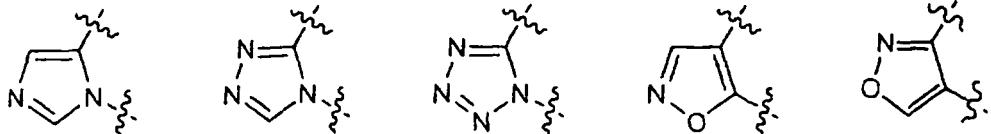
65 donde R<sup>+</sup> es hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(fenilo) opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido; -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-6 miembros, sin sustituir, que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo fenilo de R<sup>+</sup> se seleccionan entre NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo alifático

$C_{1-4}$ ) o halo(alifático  $C_{1-4}$ ), donde cada uno de los grupos alifáticos  $C_{1-4}$  anteriores de  $R^+$  está sin sustituir, o dos  $R^+$  se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

5

el Anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre:

10



15

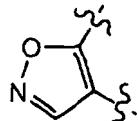
b

d

e

o

20



o p,

donde dicho sustituyente opcional del Anillo A se selecciona entre -OH, -NH<sub>2</sub> o -CH<sub>3</sub>.

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

W es CH, CNH<sub>2</sub> o N;

30

el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, -OH, -OR<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, -COO(alifático  $C_{1-4}$ ), -B(OH)<sub>2</sub>, -CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), arilo, heteroarilo y R<sup>o</sup>,

35

donde cada aparición independiente de R<sup>o</sup> se selecciona entre hidrógeno, opcionalmente sustituido alifático  $C_{1-6}$ , un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido, fenilo, -O(fenilo), -CH<sub>2</sub>(fenilo), un -O(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido o un -CH<sub>2</sub>(anillo heterocíclico de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido;

40

donde los grupos alifáticos de R<sup>o</sup> están opcionalmente sustituidos con NH<sub>2</sub>, NH(alifático  $C_{1-4}$ ), N(alifático  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, halógeno, alifático  $C_{1-4}$ , OH, O(alifático  $C_{1-4}$ ), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático  $C_{1-4}$ ), O(haloalifático  $C_{1-4}$ ) o haloalifático  $C_{1-4}$ , donde cada uno de los grupos alifáticos  $C_{1-4}$  mencionados anteriormente de R<sup>o</sup> está sin sustituir, o dos R<sup>o</sup> se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

45

donde cada grupo alifático o heteroalifático o anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con =O, =S, =NNHR\*, =NN(R\*)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo), anillo heterocíclico, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, NHR\*, N(R\*)<sub>2</sub>, CO(anillo heterocíclico), R\*, NHSO<sub>2</sub>R\* o =NR\*,

50

donde cada R\* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R\* se seleccionan entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, heteroarilo, arilo, NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R\*, NH(alifático  $C_{1-4}$ ), N(alifático  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, halógeno, alifático  $C_{1-4}$ , OH, O(alifático  $C_{1-4}$ ), CO(anillo heterocíclico de 5-6 miembros), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático  $C_{1-4}$ ), O(halo alifático  $C_{1-4}$ ) o halo(alifático  $C_{1-4}$ ), donde cada uno de los grupos alifáticos  $C_{1-4}$  mencionados anteriormente de R\* está sin sustituir; y donde cada nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático está opcionalmente sustituido con -(alifático  $C_{1-6}$ ), -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>;

60

donde R<sup>+</sup> es hidrógeno, un grupo alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(fenilo) opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(fenilo) opcionalmente sustituido; -CH=CH(fenilo) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico, de 5-6 miembros, sin sustituir, que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo fenilo de R<sup>+</sup> se seleccionan entre NH<sub>2</sub>, NH(alifático  $C_{1-4}$ ), N(alifático  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, halógeno, alifático  $C_{1-4}$ , OH, O(alifático  $C_{1-4}$ ), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático  $C_{1-4}$ ), O(halo alifático  $C_{1-4}$ ) o halo(alifático  $C_{1-4}$ ), donde cada uno de los grupos alifáticos  $C_{1-4}$  mencionados anteriormente de R<sup>+</sup> está sin sustituir, o dos R<sup>+</sup> se toman junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

# ES 2 297 498 T3

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que: R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o -OR<sup>0</sup>, donde cada R<sup>0</sup> es un grupo alifático C<sub>1-4</sub>.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

5 el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más oxo; cloro; bromo; fluoro; -CH<sub>2</sub>OH; -OH; -OCH<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>; -NHCH<sub>3</sub>; -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -NH-CH<sub>2</sub>-tetrahidrofurano; pirrolidinilo; piperidinilo; pirazolilo; -COO(CH<sub>3</sub>); -B(OH)<sub>2</sub>; fenilo; bencilo; piridinilo; pirimidinilo; imidazolilo; H; ciclopropilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; propinilo sustituido con N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; etenilo; etenilo sustituido con triazolilo; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-triazolilo; NH (CH<sub>3</sub>); NH(CH<sub>2</sub>)fenilo; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; imidazo-1,2-e-piridinilo opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>); -CO(piperazinilo); -CO(pirrolidinilo); morfolinilo; o triazolilo.

10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 nitrógenos.

15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el Anillo B es un anillo pirido opcionalmente sustituido.

20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el Anillo B es un anillo pirimido opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el Anillo B es un anillo pirazino opcionalmente sustituido.

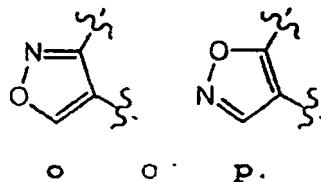
25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho anillo pirido forma con el anillo condensado con él un anillo 7-azaindol.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el Anillo B es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

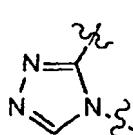
30 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho anillo fenilo está sustituido con uno o más cloro, fluoro o -OCH<sub>3</sub>.

35 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo A se selecciona entre:

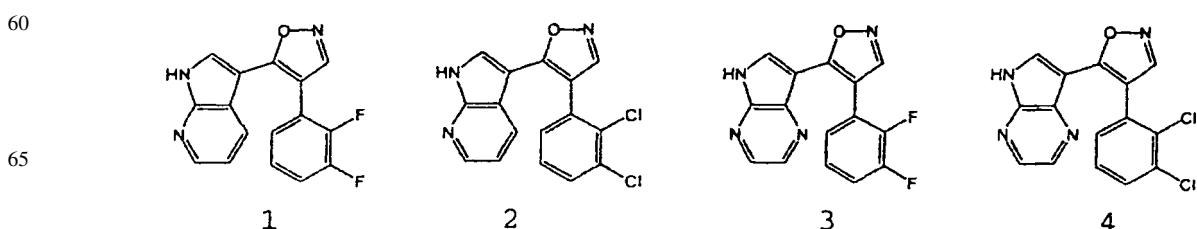


45 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo A es:

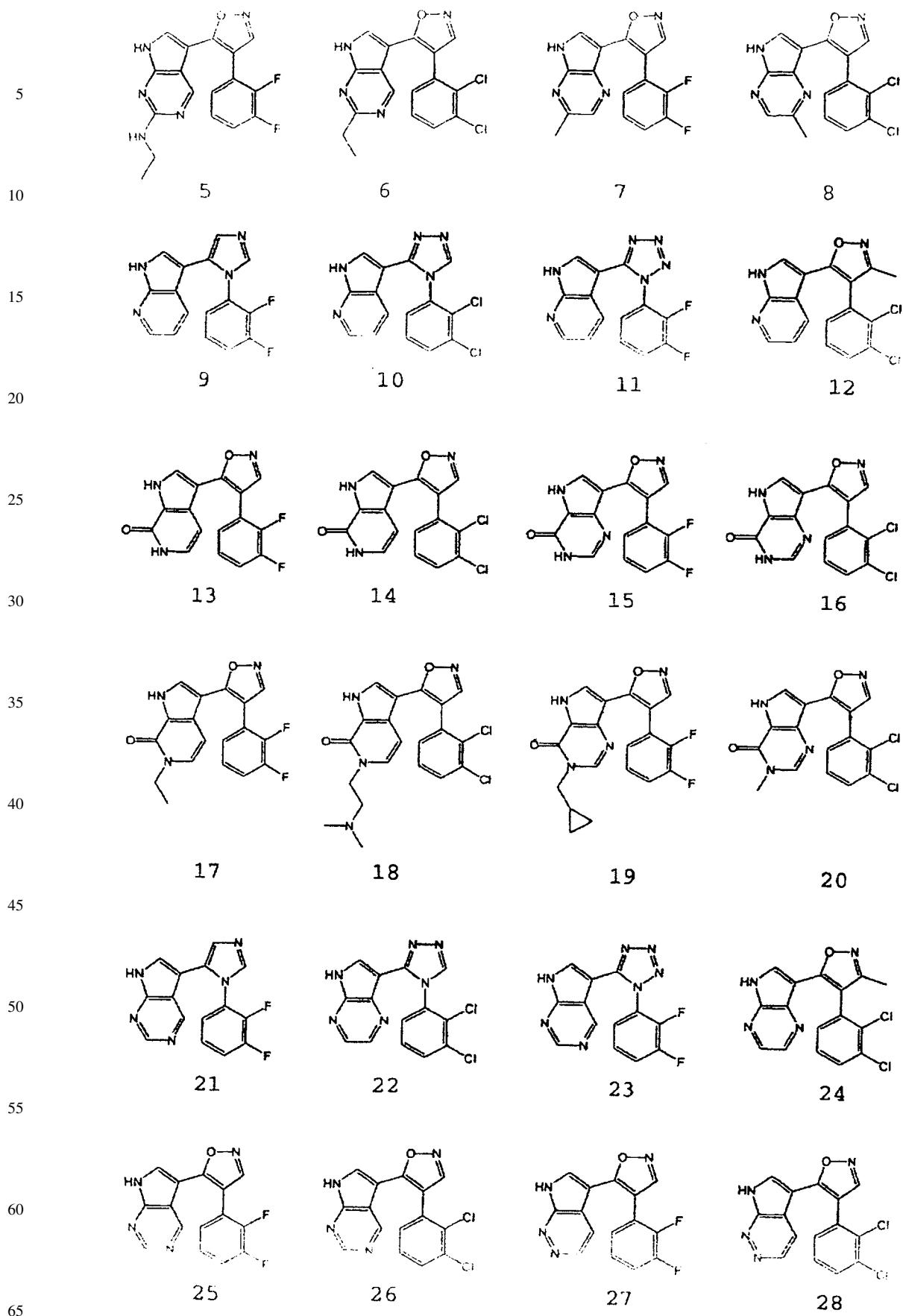


55 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es CH.

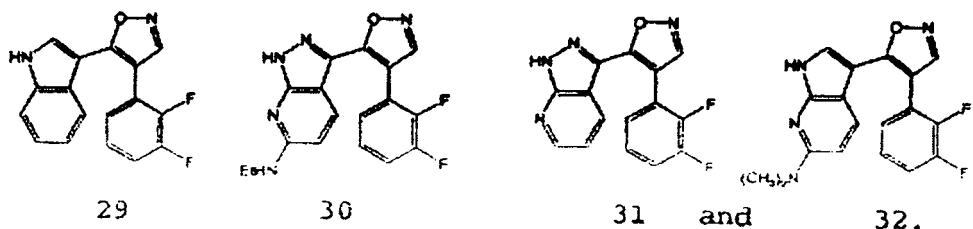
16. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



ES 2 297 498 T3



ES 2 297 498 T3



15

10

17. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

15

20

25

30

35

40

45

50

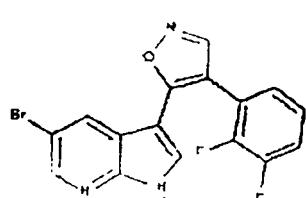
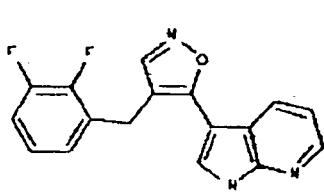
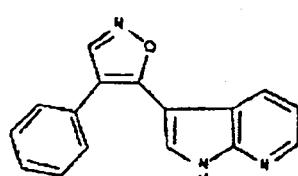
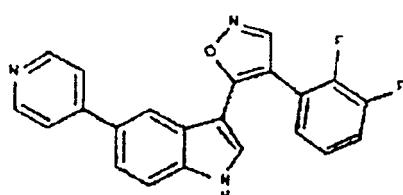
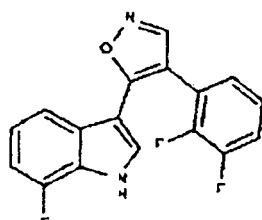
55

60

65

## Compuesto

Nº de Comp.

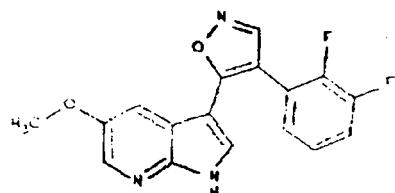


## Compuesto

## Nº de Comp.

38

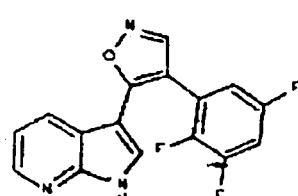
5



10

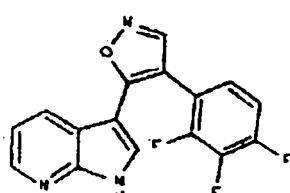
39

15



40

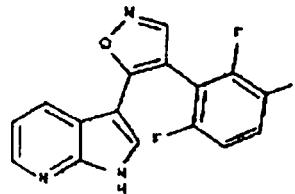
20



25

41

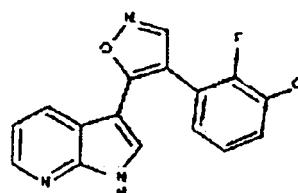
30



35

42

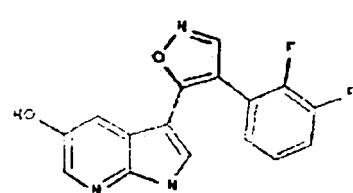
40



45

43

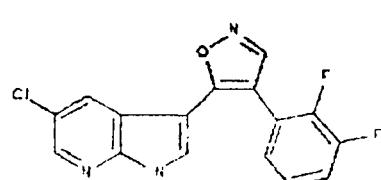
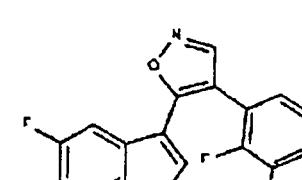
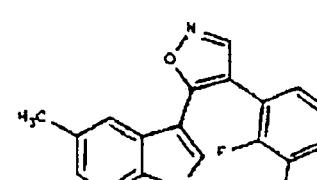
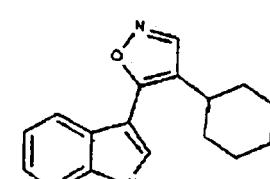
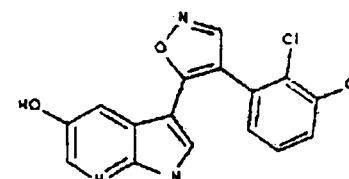
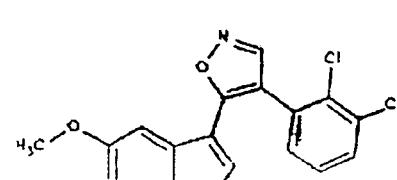
50



55

60

65

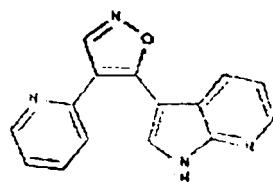
Compuesto	Nº de Comp.
5	44
	
10	
15	45
	
20	
25	46
	
30	
35	47
	
40	
45	48
	
50	
55	49
	
60	
65	

## Compuesto

## Nº de Comp.

50

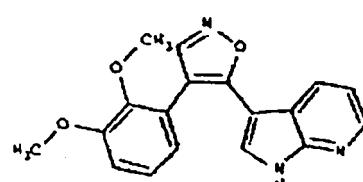
5



10

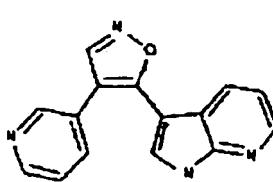
51

15



52

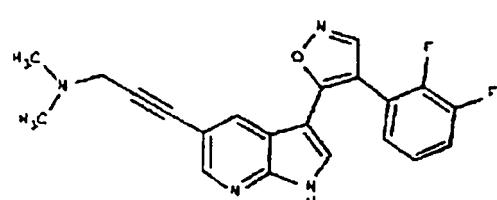
20



25

53

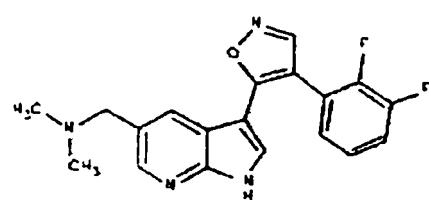
30



35

54

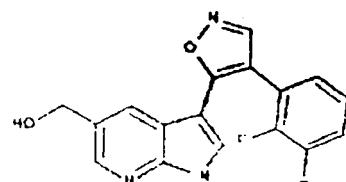
40



45

55

50



55

60

65

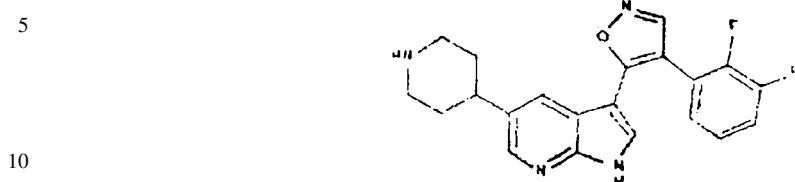
Compuesto	Nº de Comp.
5	56
10	
15	57
20	
25	58
30	59
35	
40	60
45	
50	61
55	

60

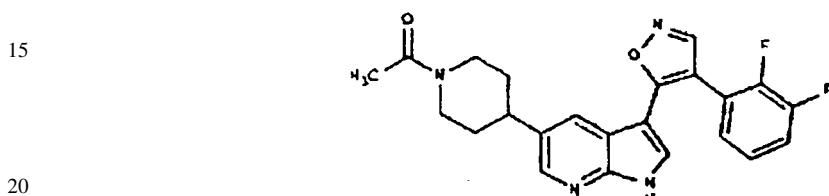
65

## Compuesto Nº de Comp.

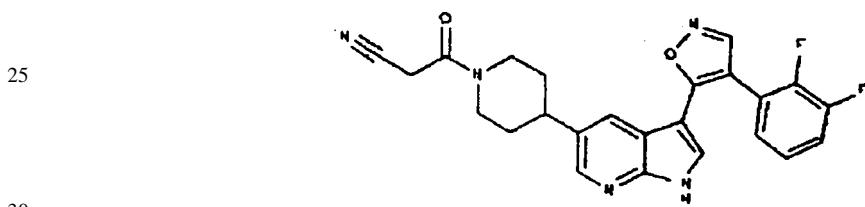
62



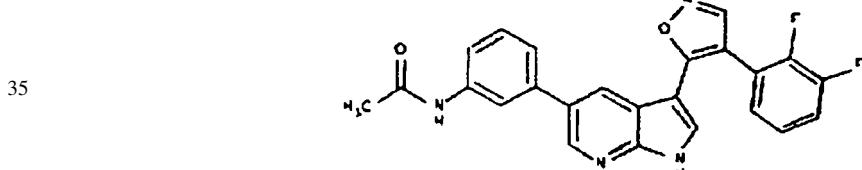
63



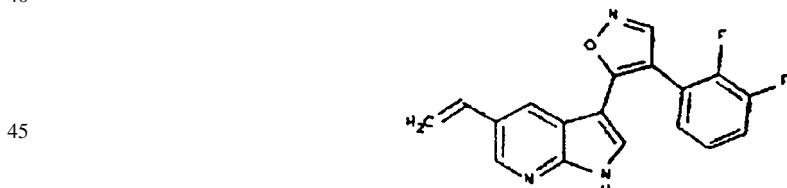
64



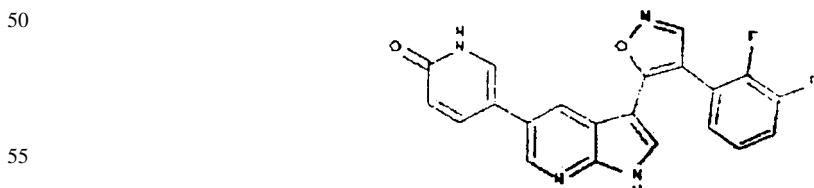
65



66

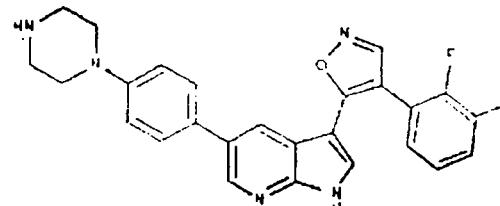
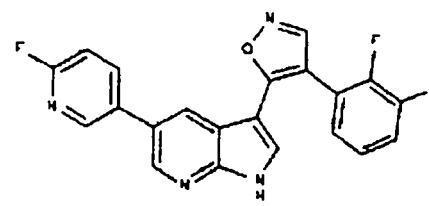
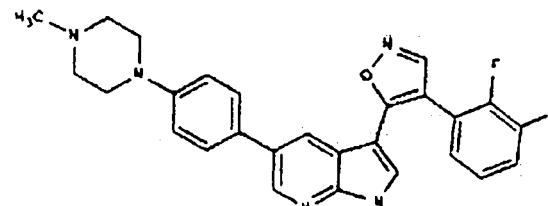
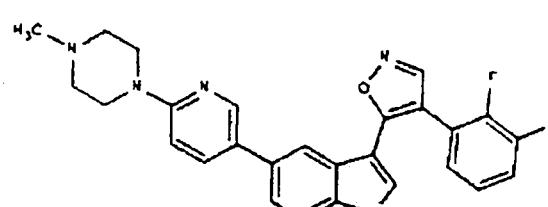
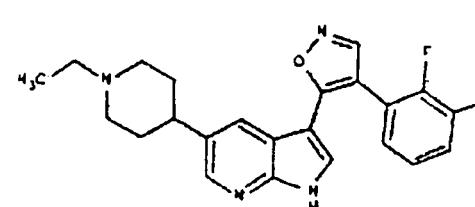
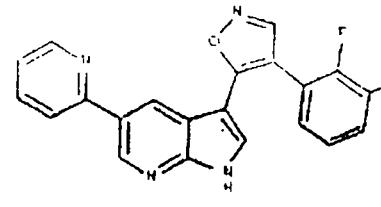


67



60

65

Compuesto	Nº de Comp.
	68
	69
	70
	71
	72
	73

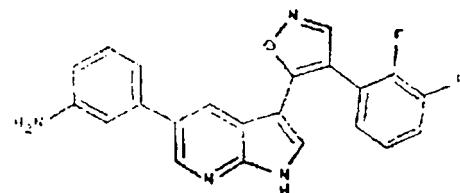
Compuesto	Nº de Comp.
5	74
10	
15	75
20	
25	76
30	
35	77
40	
45	78
50	
55	79
60	

Compuesto	Nº de Comp.
5	80
10	
15	81
20	
25	82
30	
35	83
40	
45	84
50	
55	85
60	

Compuesto	Nº de Comp.
-----------	-------------

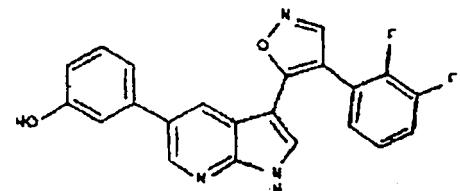
86

5



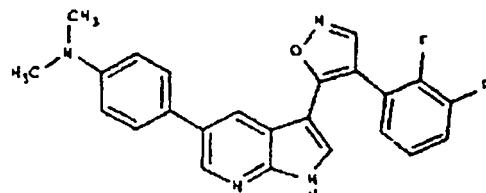
87

10



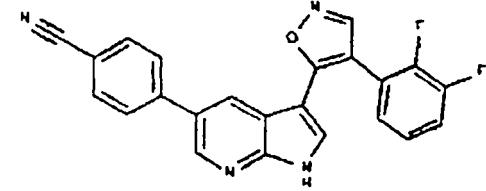
88

15



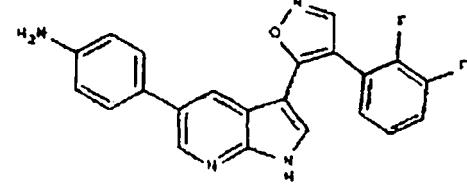
89

20



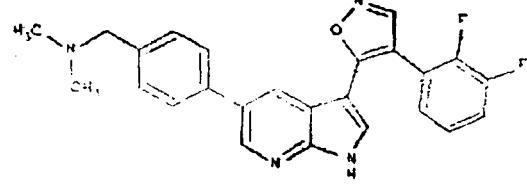
90

25



91

30



35

40

45

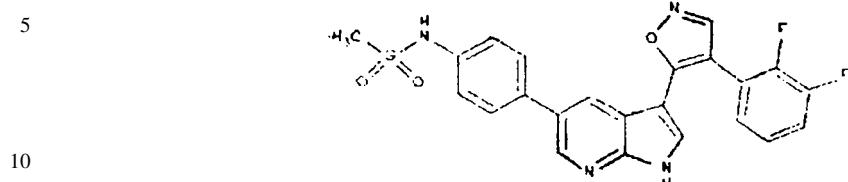
50

55

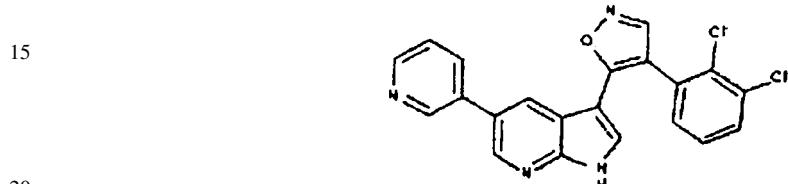
Compuesto	Nº de Comp.
5	92
10	
15	93
20	
25	94
30	
35	95
40	
45	96
50	
55	97
60	

## Compuesto Nº de Comp.

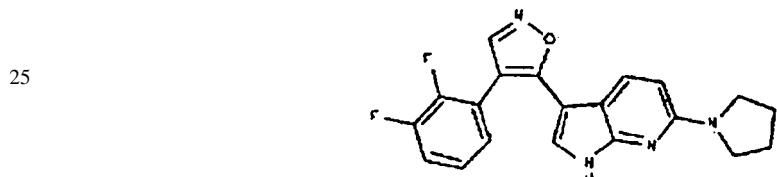
98



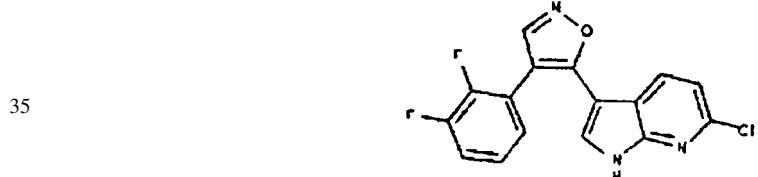
99



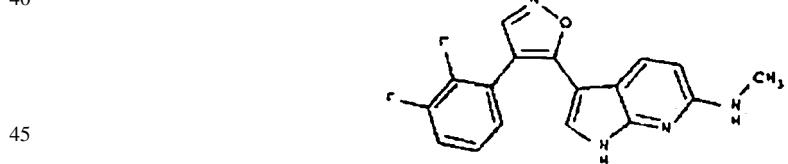
100



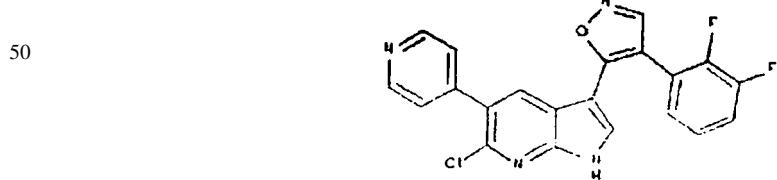
101



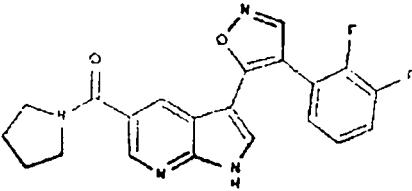
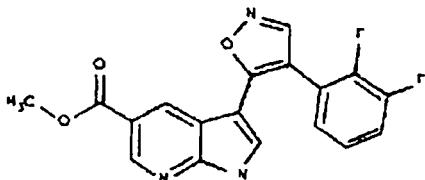
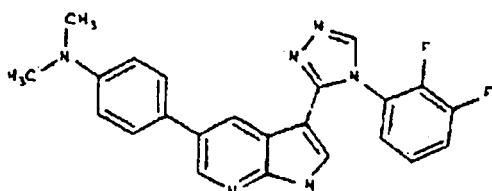
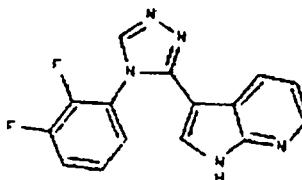
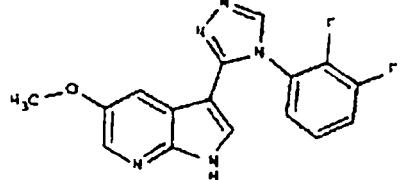
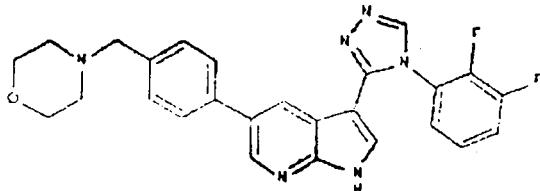
102



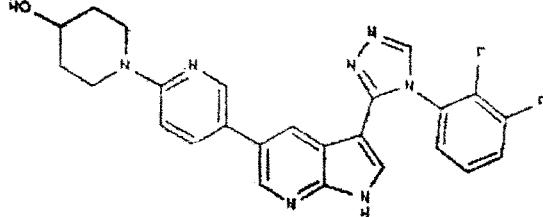
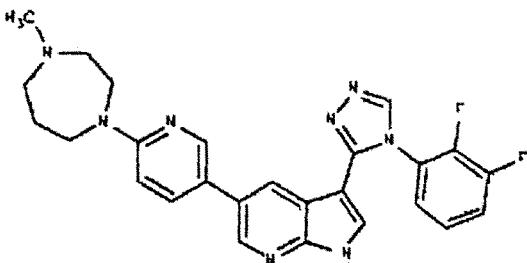
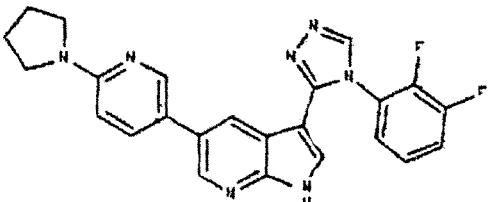
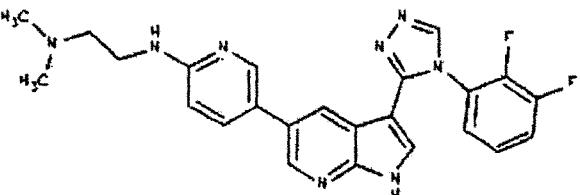
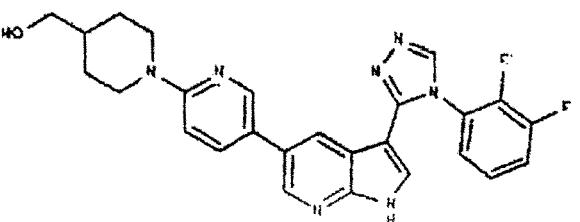
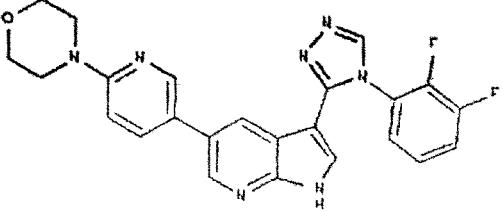
103



65

Compuesto	Nº de Comp.
5	104
10	
15	105
20	
25	106
30	
35	107
40	
45	108
50	
55	109
60	

Compuesto	Nº de Comp.
5	110
10	
15	111
20	
25	112
30	
35	113
40	
45	114
50	
55	115
60	

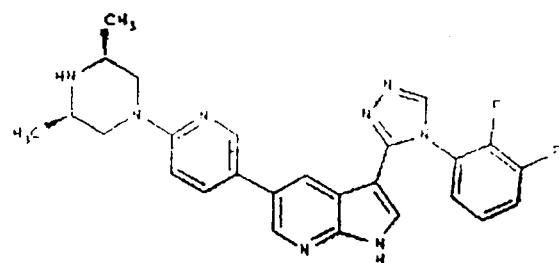
Compuesto	Nº de Comp.
5	116
10	
15	117
20	
25	118
30	
35	119
40	
45	120
50	
55	121
60	

## Compuesto

## Nº de Comp.

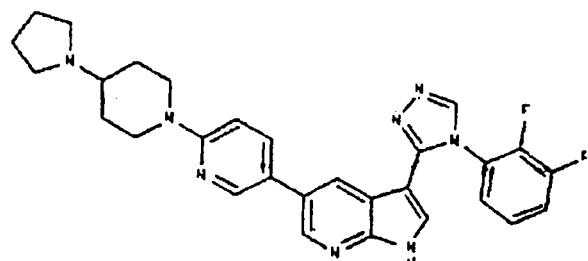
122

5



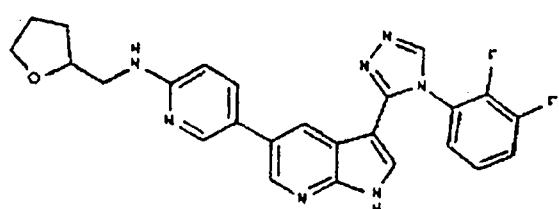
123

10



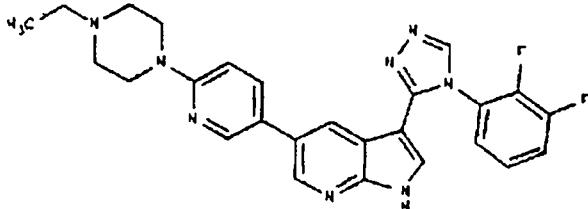
124

15



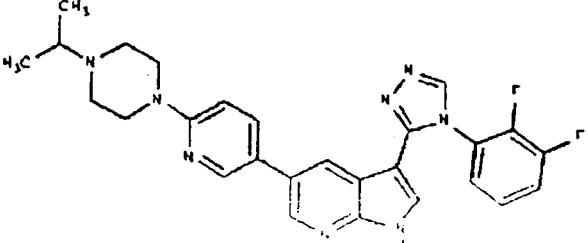
125

20



126

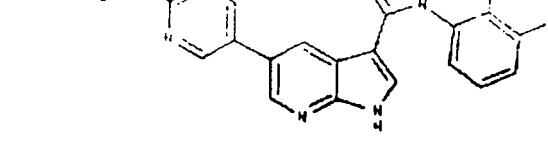
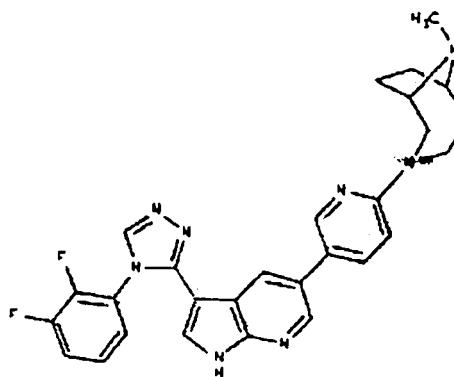
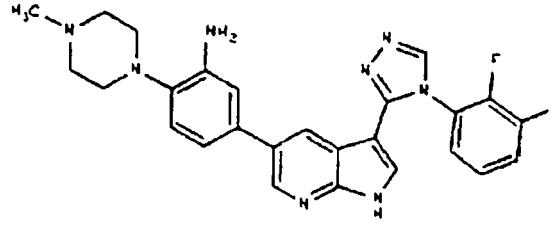
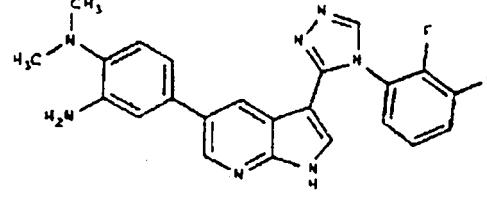
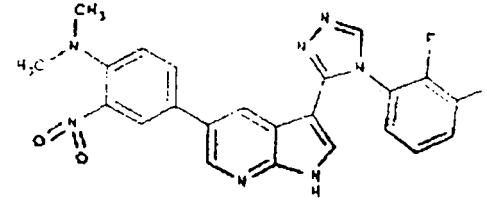
25



30

60

65

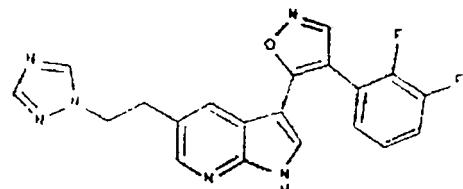
Compuesto	Nº de Comp.
	127
	128
	129
	130
	131

## Compuesto

## Nº de Comp.

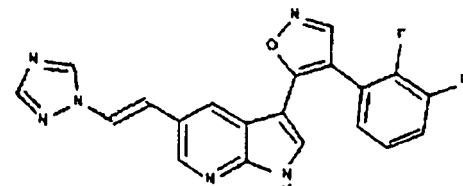
132

5



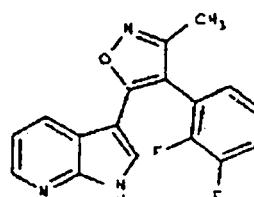
133

10



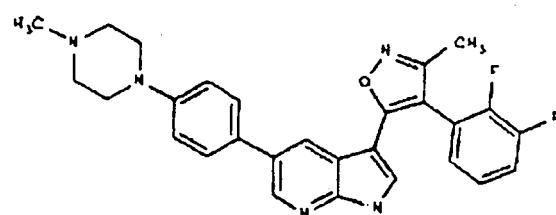
134

15



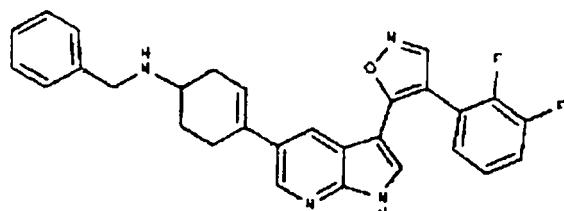
135

20



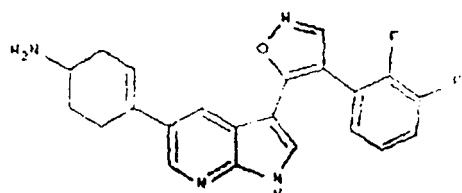
136

25



137

30



35

60

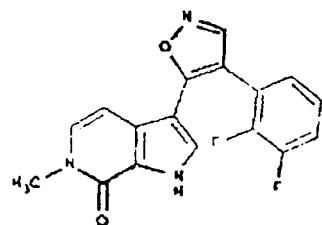
Compuesto	Nº de Comp.
5	138
10	
15	139
20	
25	140
30	
35	141
40	
45	142
50	
55	143
60	
65	

## Compuesto

## Nº de Comp.

144

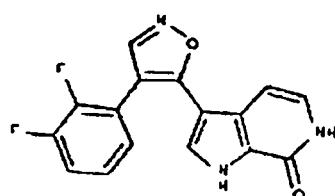
5



10

145

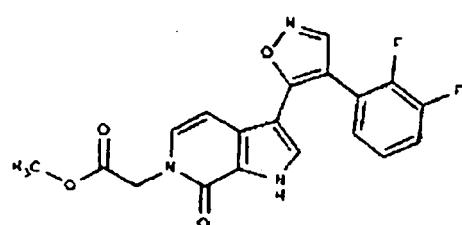
15



20

146

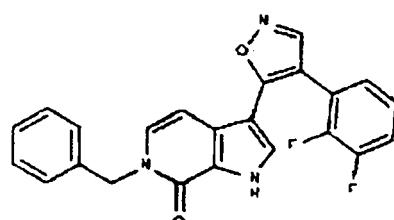
25



30

147

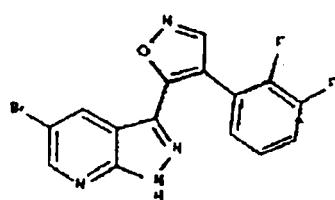
35



40

148

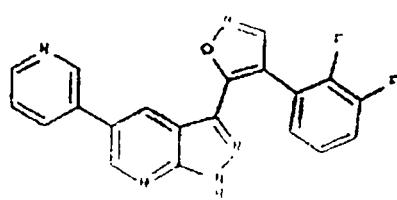
45



50

149

55



60

65

Compuesto	Nº de Comp.
5	150
10	
15	151
20	
25	152
30	
35	153
40	
45	154 y
50	
55	155.
60	

18. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en la que dicho compuesto está en una cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de la proteína quinasa c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora o TAK-1.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.
- 5 21. Un procedimiento para inhibir la actividad quinasa de c-Met, GSK3, JAK, SYK, KDR, FLT-3, c-Kit, Aurora o TAK-1 en:
- 10 una muestra biológica; comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto dicha muestra biológica con:
- 15 a) una composición de acuerdo con la reivindicación 18; o  
b) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
22. Uso de
- 20 a) una composición de acuerdo con la reivindicación 18; o  
b) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
- para la preparación de un medicamento para el tratamiento o disminución de la gravedad de un cáncer o un trastorno proliferativo en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente:
- 25 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, donde dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una única forma de dosificación o de forma separada de dicha composición como parte de una forma de dosificación múltiple.
- 30 24. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el cáncer o el trastorno proliferativo es cáncer renal y donde la composición es una composición de acuerdo con la reivindicación 18.
- 25 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el cáncer o el trastorno proliferativo se selecciona entre glioblastoma, un carcinoma gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer 35 pancreático o cáncer de pulmón en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una composición de acuerdo con la reivindicación 18.
26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicha enfermedad o afección es glioblastoma, cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de hígado.
- 40 27. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el trastorno proliferativo es metástasis tumoral y donde la composición es una composición de acuerdo con la reivindicación 18.
28. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 18 para la preparación de un medicamento para el 45 tratamiento de asma.
29. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 18; o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos alérgicos, trastornos proliferativos, trastornos autoinmunes, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos inflamatorios, trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades virales o 50 trastornos destructivos óseos.
30. El uso de la reivindicación 29, que comprende un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer, un tratamiento para la Enfermedad de Parkinson, un agente para tratar la Esclerosis Múltiple (MS), un tratamiento para el asma, un agente para tratar la esquizofrenia, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos destructivos óseos, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente para tratar un trastorno sanguíneo y un agente para tratar un trastorno de inmunodeficiencia, en el que:
- 60 dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando; y  
dicho agente terapéutico adicional se usa junto con dicha composición como una única forma de dosificación o por separado de dicha composición como parte de una forma de dosificación múltiple.
- 65 31. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección es un cáncer.
32. El uso de la reivindicación 31, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, es-

## ES 2 297 498 T3

tómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, 5 cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

10 33. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre enfermedades auto-inmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergia, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiositos, reperfusión/isquemia y calvicie.

15 34. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre cáncer, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia y enfermedad autoinmune.

20 35. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, metástasis ósea y enfermedad de Paget.

25 36. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre respuestas inmunes, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de tipo I y asma, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, esclerosis lateral amiotrófica familiar (ALS), tumores malignos sólidos y hematológicos, leucemias y linfomas.

30 37. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre trastornos hematopoyéticos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL) y leucemia linfocítica aguda (ALL).

38. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o afección es un trastorno alérgico.

39. El uso de la reivindicación 38, en el que la enfermedad o afección es asma.

35

40

45

50

55

60

65