



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 265**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/06** (2006.01)  
**C07D 498/06** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02792974 .4**  
96 Fecha de presentación : **11.12.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1458720**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Derivados de quinolina condensados en 1,8 sustituidos con triazoles unidos por el carbono como inhibidores de la farnesil-transferasa.**

30 Prioridad: **19.12.2001 EP 01204989**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.07.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.07.2009**

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Angibaud, Patrick, René y**  
**Venet, Marc, Gaston**

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 323 265 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina condensados en 1,8 sustituidos con triazoles unidos por el carbono como inhibidores de la farnesil-transferasa.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinolina condensados en 1,8 sustituidos con triazoles unidos por el carbono, la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos y el uso de estos compuestos como medicamento, así como métodos de tratamiento por administración de dichos compuestos.

Los oncogenes codifican frecuentemente componentes proteínicos de caminos de transducción de señales, que conducen a la estimulación del crecimiento celular y la mitogénesis. La expresión de los oncogenes en células cultivadas conduce a transformación celular, caracterizada por la capacidad de las células de crecer en agar blando y el crecimiento de las células como focos densos que carecen de la inhibición por contacto exhibida por las células no transformadas. La mutación y/o sobre-expresión de ciertos oncogenes están asociadas frecuentemente con el cáncer humano. Un grupo particular de oncogenes se conoce como *ras*, que han sido identificados en mamíferos, aves, insectos, moluscos, plantas, hongos y levaduras. La familia de oncogenes *ras* de mamífero está constituida por tres miembros ("isoformas") principales: los oncogenes H-*ras*, K-*ras* y N-*ras*. Estos oncogenes *ras* codifican proteínas altamente afines conocidas genéricamente como p21<sup>ras</sup>. Una vez fijadas a las membranas plasmáticas, las formas mutantes u oncogénicas de p21<sup>ras</sup> proporcionarán una señal para la transformación y el crecimiento incontrolado de las células tumorales malignas. Para adquirir este potencial de transformación, el precursor de la oncoproteína p21<sup>ras</sup> debe sufrir una farnesilación catalizada enzimáticamente del residuo cisteína localizado en un tetrapéptido del terminal carboxilo. Por consiguiente, los inhibidores de las enzimas que catalizan esta modificación, es decir, la farnesil-transferasa, impedirán la fijación de p21<sup>ras</sup> a la membrana y bloquearán el crecimiento aberrante de los tumores transformados por *ras*. Por tanto, está aceptado generalmente en la técnica que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden ser muy útiles como agentes anti-cáncer para tumores en los cuales *ras* contribuye a la transformación.

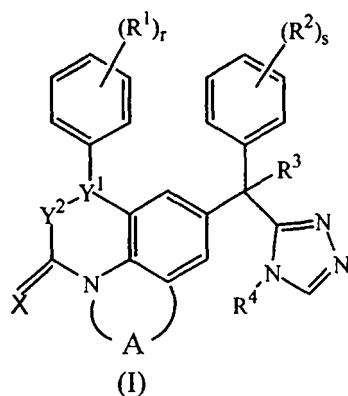
Dado que las formas oncogénicas mutadas de *ras* se encuentran frecuentemente en muchos cánceres humanos, muy particularmente en más del 50% de los carcinomas de colon y páncreas (Kohl *et al.*, *Science*, vol 260, 1834-1837, 1993), se ha sugerido que los inhibidores la farnesil-transferasa pueden ser muy útiles contra estos tipos de cáncer.

En EP-0.371.564 se describen derivados de quinolina y quinolinona sustituidos con (1*H*-azol-1-ilmetil), que reprimen la eliminación de ácidos retinoicos del plasma. Algunos de estos compuestos tienen también la capacidad de inhibir la formación de andrógenos a partir de progestinas y/o inhibir la acción del complejo enzimático de las aromatasas.

En WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 y WO 98/49157, se describen derivados de 2-quinolinona, que exhiben actividad inhibitoria de la farnesil-transferasa. WO 00/39082 describe una clase de nuevos compuestos de quinolina condensados en 1,2, que llevan un imidazol unido a nitrógeno o carbono, que exhiben actividad inhibitoria de farnesil-protein-transferasa y geranilgeranil-transferasa. Otros compuestos de quinolinona que tienen actividad inhibitoria de farnesil-transferasa se describen en WO 00/12498, 00/12499, 00/47574 y 01/53289.

Inesperadamente, se ha encontrado que los nuevos compuestos presentes, todos los cuales tienen un sustituyente fenilo en la posición 4 del resto quinolinona condensado en 1,8 que lleva un triazol unido al carbono, exhiben actividad inhibitoria de la farnesil-protein-transferasa. Los presentes compuestos pueden tener propiedades ventajosas con respecto a solubilidad y estabilidad.

La presente invención concierne a compuestos de fórmula (I):



## ES 2 323 265 T3

o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable o forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

r y s son cada uno independientemente 1, 2 ó 3;

X es oxígeno o azufre;

-A- es un radical bivalente de fórmula



un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alquilo C<sub>1-4</sub>;

>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>- es un radical trivalente de fórmula



en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, trihalometilo, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>, trihalometoxi, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -CHO, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>14</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>-alqueno C<sub>1-6</sub>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -CR<sup>16</sup>=NR<sup>17</sup> o -CR<sup>16</sup>=N-OR<sup>17</sup>;

p es 0, 1 ó 2;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y se definen independientemente para cada iteración de p que excede de 1;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

dos sustituyentes R<sup>1</sup> adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula



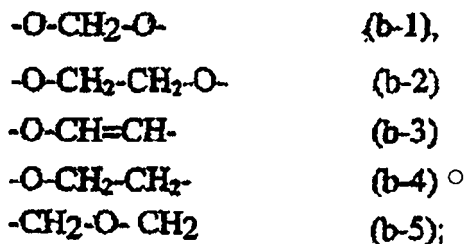
R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, trihalometilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, trihalometoxi, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, mono- o di-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>16</sup>S-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub> en el cual el resto alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido con hidroxilo, Het<sup>1</sup>S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquino C<sub>2-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>-Het<sup>1</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -CHO, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

## ES 2 323 265 T3

-CONR<sup>14</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>-alqueno C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -CR<sup>16</sup>=NR<sup>17</sup>, -CR<sup>16</sup>=N-OR<sup>17</sup>  
o -C(NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)=NR<sup>20</sup>;

dos sustituyentes R<sup>2</sup> adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula



R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxicarbonilalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>carbonilalquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, Het<sup>1</sup>, o un radical de fórmula



en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo de fórmula -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -alquilo C<sub>1-6</sub>C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>9</sup> o -Alk-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>1</sup>alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>1</sup>carbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, trihaloalquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo en donde el resto alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de sustituyentes Ar<sup>1</sup> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilcarbonilo, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminoalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>9</sup> o Alk-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; en donde Alk es alcanodifilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

Ar<sup>1</sup> es fenilo, naftilo o fenilo, o naftilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -alquiloNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima o fenilo, o un sustituyente bivalente de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

Het<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -alquiloR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima o fenilo;

arilo es fenilo, naftalenilo, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, ciano, o hidroxicarbonilo; o naftalenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

## ES 2 323 265 T3

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores y en lo sucesivo, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C<sub>1-6</sub> define metilo y etilo; alquilo C<sub>1-4</sub> incluye alquilo C<sub>1-2</sub> y radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 3 a 4 átomos de carbono tales como, v.g. propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y análogos;

alquilo C<sub>1-6</sub> incluye alquilo C<sub>1-4</sub> y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y análogos; alcanodifilo C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodifilo, 1,3-propanodifilo, 1,4-butanodifilo, 1,5-pentanodifilo, 1,6-hexanodifilo, y los isómeros ramificados de los mismos; halo-alquilo C<sub>1-6</sub> define alquilo C<sub>1-6</sub> que contiene uno o más sustituyentes halo, por ejemplo trifluorometilo; alqueno C<sub>2-6</sub> define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo y análogos.

Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido y de base terapéuticamente activas y no tóxicas, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento de dicha forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y los ácidos afines; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos análogos.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden convertirse en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables por tratamiento de dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas; sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina e hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

La expresión "sales de adición de ácido o base" comprende también los hidratos y las formas de adición de disolvente, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden encontrarse en forma de ión bipolar.

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras" de los compuestos de fórmula (I), como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que pudiera poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como en mezclas entre sí tienen por objeto quedar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautómeras. Dichas formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

En los casos en que -A- es un radical bivalente de fórmula (a-4) o (a-5), el resto CH<sub>2</sub> en dicho radical bivalente está conectado preferiblemente al átomo de nitrógeno del resto 2-quinolinona de los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios de fórmula (II).

Siempre que se utilice en lo sucesivo, el término "N-imidazolilo" significa que el imidazolilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno.

Siempre que se utilice en lo sucesivo, debe entenderse que la expresión "compuestos de fórmula (I)" incluye también las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables, y todas las formas estereoisómeras.

Un grupo de compuestos interesantes está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- a) r y s son cada uno independientemente 1
- b) X es oxígeno;
- c) -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2) o (a-3);

## ES 2 323 265 T3

- d)  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno;
- e)  $R^1$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ ;
- 5 f)  $R^2$  es halo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  o Het<sup>1</sup>alquilo  $C_{1-6}$ ;
- g)  $R^3$  es hidrógeno, cianoalquilo  $C_{1-6}$ , -alquilo  $C_{1-6}-CONH_2$ , Het<sup>1</sup>, o es un radical (c-1), (c-2) o (c-3) en donde  $R^6$  es hidrógeno,  $R^7$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^8$  es hidrógeno, hidroxilo o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 10 h)  $R^4$  es alquilo  $C_{1-2}$ .

Otro grupo de compuestos interesantes está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- 15 a) r y s son cada uno independientemente 1;
- b) X es oxígeno;
- 20 c) -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2) o (a-3);
- d)  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno;
- e)  $R^1$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 25 f)  $R^2$  es halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  o Het<sup>1</sup>alquilo  $C_{1-6}$ ;
- g)  $R^3$  es hidrógeno, cianoalquilo  $C_{1-6}$ , -alquilo  $C_{1-6}-CONH_2$ , Het<sup>1</sup> o es un radical de (c-1), (c-2) o (c-3) en donde  $R^6$  es hidrógeno,  $R^7$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^8$  es hidrógeno, hidroxilo o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 30 h)  $R^4$  es alquilo  $C_{1-2}$ .

Un grupo adicional de compuestos interesantes está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- 35 a) r y s son cada uno independientemente 1;
- b) X es oxígeno;
- 40 c) -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2), (a-3) o (a-4);
- d)  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno o halo;
- 45 e)  $R^1$  es halo;
- f)  $R^2$  es halo o ciano;
- g)  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$  o N-imidazolilo;
- 50 h)  $R^4$  es alquilo  $C_{1-2}$ .

Un grupo más interesante de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- 55 a)  $R^1$  es 3-cloro, 3-bromo, 3-metilo o 3-etiloxi;
- 60 b)  $R^2$  se encuentra en la posición para, o es 1N-1,2,3,4-tetrazolilalquilo  $C_{1-6}$ ;
- c)  $R^3$  es  $NH_2$  o N-imidazolilo;
- d)  $R^4$  es metilo.
- 65

## ES 2 323 265 T3

Un grupo particular de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde r y s son cada uno independientemente 1; X es oxígeno; -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2);  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno;  $R^1$  es halo o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^2$  es halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$  o Het<sup>1</sup>alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo,  $NH_2$  o Het<sup>1</sup>; y  $R^4$  es alquilo  $C_{1-2}$ .

Un grupo más particular de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde r y s son cada uno independientemente 1; X es oxígeno; -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2);  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno;  $R^1$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , o alquiloxi  $C_{1-6}$ ;  $R^2$  es halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$  o Het<sup>1</sup>alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo,  $NH_2$  o Het<sup>1</sup>; y  $R^4$  es alquilo  $C_{1-2}$ .

Compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde r y s son cada uno independientemente 1; X es oxígeno; -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2), (a-3) o (a-4);  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno o halo;  $R^1$  es halo;  $R^2$  es halo o ciano;  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquiloxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquiloxi  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$  o N-imidazolilo; y  $R^4$  es alquilo  $C_{1-2}$ .

Los compuestos más preferidos son:

6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-8-[(4-yodofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

4-[[6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4-oxo-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il](4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-benzonitrilo;

7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofenil)hidroxilo(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina-5-ona;

6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)hidroxilo(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

6-(4-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)hidroxilo(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

6-(3-bromofenil)-8-[(4-bromofenil)hidroxilo(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

*N*-[[6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4-oxo-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il](4-fluorofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-acetamida;

7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofenil)metoxilo(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina-5-ona;

6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)(2-hidroxietoxilo)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

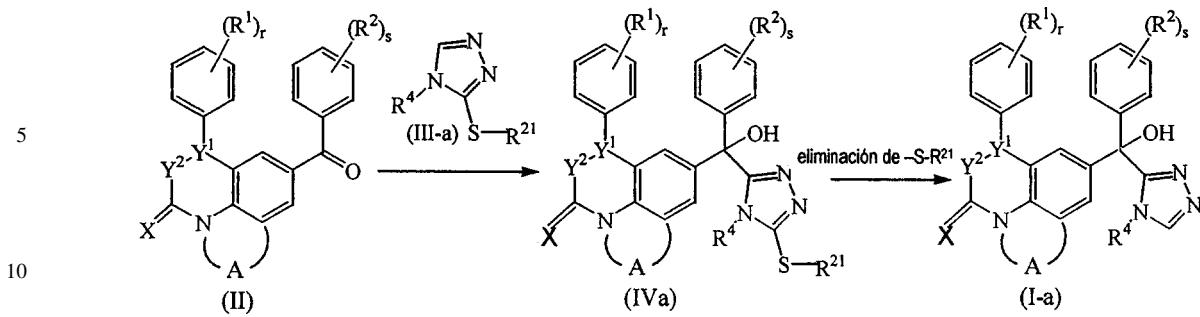
6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-1-il(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

8-[amino(4-fluorofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil]-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

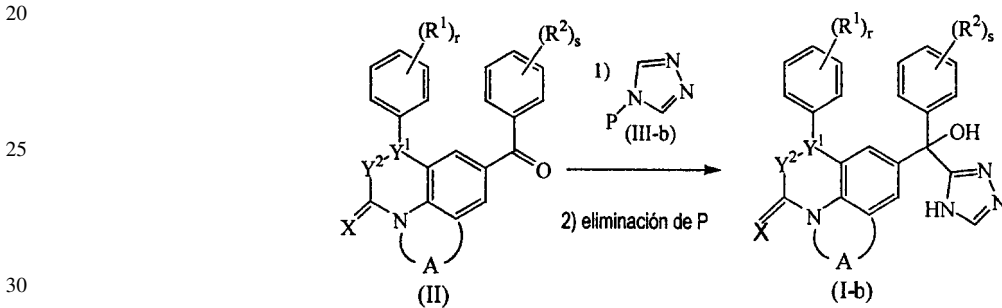
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos se pueden preparar, por ejemplo, por los procesos siguientes:

a) los compuestos de fórmula (I), en donde  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^3$  es hidroxilo, compuestos a los que se hace referencia como compuestos de fórmula (I-a), se pueden preparar por reacción de una cetona intermedia de fórmula (II) con un reactivo intermedio de triazol de fórmula (III-a) en donde  $R^{21}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , para formar compuestos intermedios de fórmula (IV-a) y eliminación subsiguiente del grupo 3-mercapto o el grupo 3-alquilmercapto  $C_{1-6}$ . De modo más particular, los compuestos de fórmula (I-a) se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula (II) con el reactivo de triazol (III-a), preferiblemente en un disolvente inerte en la reacción tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base fuerte tal como butil-litio a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente. La eliminación del grupo 3-mercapto se efectúa convenientemente con nitrito de sodio, por ejemplo en THF/ $H_2O$  en presencia de ácido nítrico. La eliminación de, por ejemplo, el grupo 3-metilmercapto se efectúa convenientemente con níquel Raney en etanol o acetona. Otro método para la obtención de compuestos intermedios de fórmula (IV-a) a partir de compuestos intermedios de fórmula (II) se describe en los ejemplos.



15 b) Los compuestos de fórmula (I), en donde  $\text{R}^4$  es hidrógeno y  $\text{R}^3$  es hidroxilo, compuestos a los que se hace referencia como compuestos de fórmula (I-b), se pueden preparar por reacción de una cetona intermedia de fórmula (II) con un reactivo de triazol intermedio de fórmula (III-b) en donde P es un grupo protector opcional tal como, por ejemplo, un grupo sulfonilo, v.g. un grupo dimetilaminosulfonilo, que puede eliminarse después de la reacción de adición. Dicha reacción requiere la presencia de una base fuerte adecuada, tal como, por ejemplo, butil-litio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano

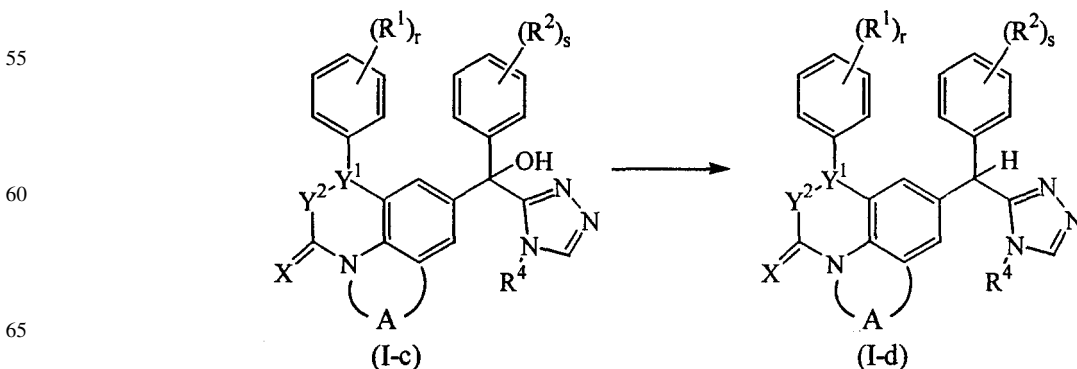


35 Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) pueden ser opcionalmente objeto de una o más de las conversiones siguientes en cualquier orden deseado:

- 35 (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente;
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable;
- 40 (iii) convertir una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto originario de fórmula (I);
- (iv) preparar una forma estereoquímicamente isómera de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido del mismo farmacéuticamente aceptable.

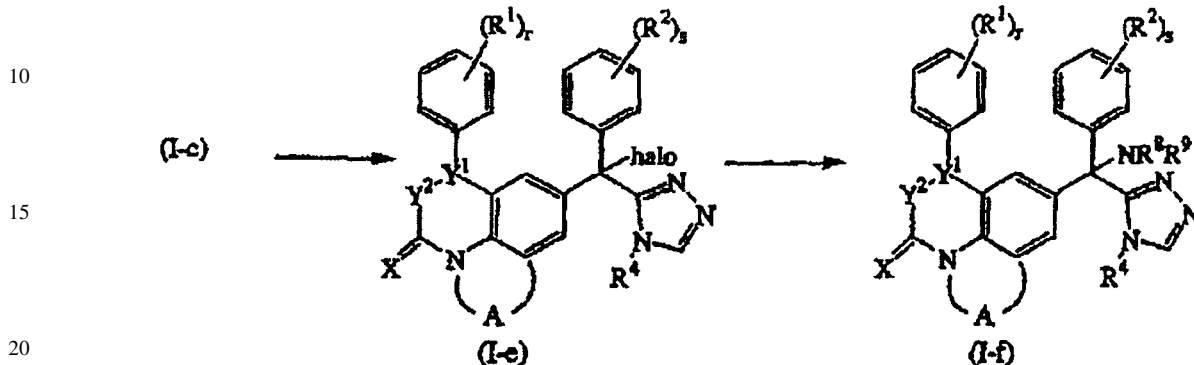
45 Ejemplos de la conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente incluyen las reacciones siguientes:

50 a) Los compuestos de fórmula (I-c) en donde  $\text{R}^3$  es hidroxilo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-d), definida como un compuesto de fórmula (I) en donde  $\text{R}^3$  es hidrógeno, sometiendo los compuestos de fórmula (I-c) a condiciones reductoras apropiadas, tales como, v.g. agitación en ácido acético en presencia de formamida o tratamiento con borohidruro de sodio/ácido trifluoroacético.



b) Los compuestos de fórmula (I-c) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-e) en donde  $R^3$  es halo, por reacción de los compuestos de fórmula (I-c) con un agente de halogenación adecuado, tal como, v.g. cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo. Sucesivamente, los compuestos de fórmula (I-e) pueden tratarse con un reactivo de fórmula  $H-NR^7R^8$  en un disolvente inerte en la reacción, produciéndose así compuestos de fórmula (I-f).

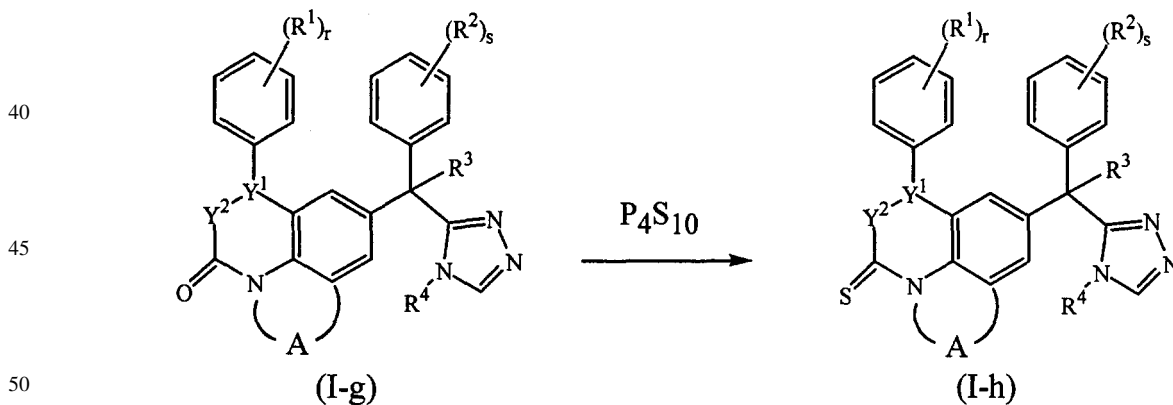
5



25 c) Los compuestos de fórmula (I-c) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-f), por ejemplo, por tratamiento con  $SOCl_2$ , seguido por  $NH_3/iPrOH$ , v.g. en un disolvente de tetrahidrofurano, o por tratamiento con una sal amónica de ácido acético a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C, o por tratamiento con sulfamida a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C.

30 d) Un compuesto de fórmula (I-h), definida como un compuesto de fórmula (I) en donde X es azufre, puede prepararse por reacción del compuesto correspondiente de fórmula (I-g), definida como un compuesto de fórmula (I) en donde X es oxígeno, con un reactivo tal como pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina.

35



55 e) Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $>Y^1-Y^2$  representa un radical de fórmula (y-1) pueden convertirse en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual  $>Y^1-Y^2$  representa un radical de fórmula (y-2) por procedimientos de reducción convencionales, por ejemplo, hidrogenación o reducción por tratamiento con borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, v.g. metanol y viceversa por procedimientos de oxidación convencionales tales como, por ejemplo, tratamiento con bromo en un disolvente apropiado tal como, v.g. bromobenceno, o tratamiento con yodo en presencia de ácido acético y acetato de potasio. Dicha reacción de oxidación puede dar lugar a productos secundarios en los cuales el radical bivalente -A- está oxidado. Por ejemplo, la oxidación de compuestos intermedios de fórmula (II) en la cual  $>Y^1-Y^2$  representa un radical de la fórmula (y-2), en donde -A- es (a-2) puede producir compuestos intermedios de fórmula (II) en la cual  $>Y^1-Y^2$  representa un radical de fórmula (y-1) en donde -A- es (a-1).

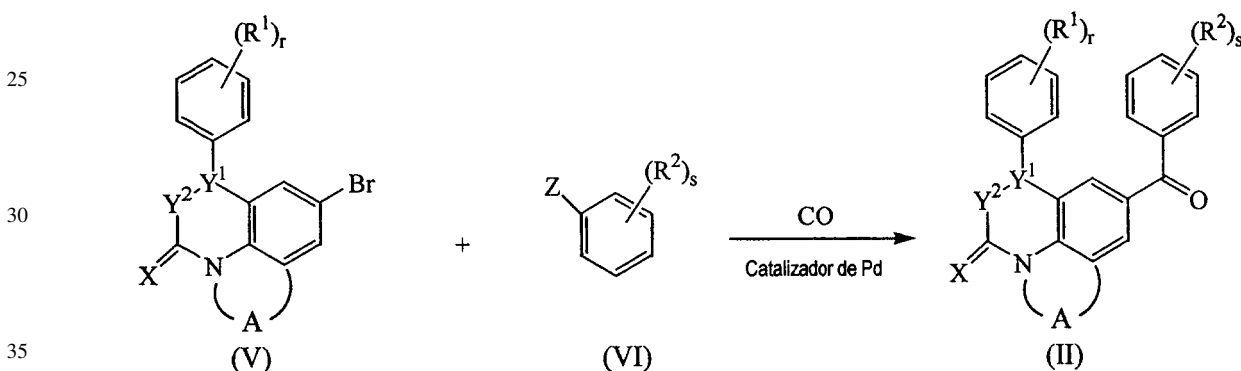
60

65 f) Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse también unos en otros por reacciones o transformaciones de grupos funcionales conocidas en la técnica. Cierta número de transformaciones de este tipo se han descrito ya anteriormente en esta memoria. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el ácido carboxílico o el alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas para dar los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; hidrólisis de

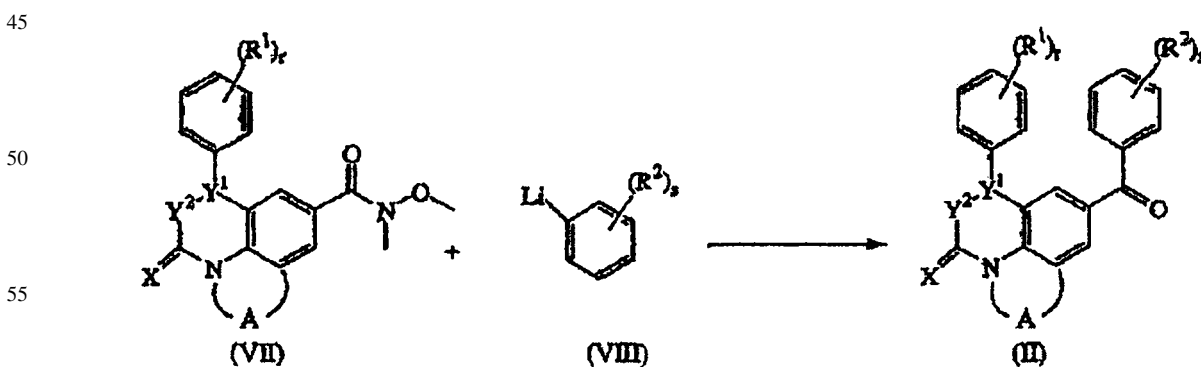
5 nitrilos para dar las aminas correspondientes; los grupos amino situados en imidazol o fenilo pueden reemplazarse por un hidrógeno mediante reacciones de diazotación conocidas en la técnica y reemplazamiento subsiguiente del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes pueden convertirse en ésteres y éteres; las aminas primarias pueden convertirse en aminas secundarias o terciarias; los enlaces dobles pueden hidrogenarse para dar el enlace simple correspondiente; un radical yodo en un grupo fenilo puede convertirse en un grupo éster por inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

10 Los compuestos intermedios y materiales de partida utilizados en los procesos arriba descritos se pueden preparar de manera convencional utilizando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en las memorias descriptivas de patente WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383, WO 98/49157 y WO 00/39082 arriba mencionadas.

15 Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar por procedimientos descritos en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional No. WO 98/40383, desde la página 11 a la página 13, o por procesos análogos a los mismos. Adicionalmente, una cetona intermedia de fórmula (II) puede prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (V) con un compuesto intermedio de fórmula (VI) en donde Z representa B(OH)<sub>2</sub> o Sn(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, y adición de monóxido de carbono a la presión atmosférica o a una presión incrementada, en presencia de un catalizador de paladio adecuado (v.g. paladio sobre carbón vegetal), una base apropiada tal como trietilamina y un disolvente adecuado tal como dioxano.

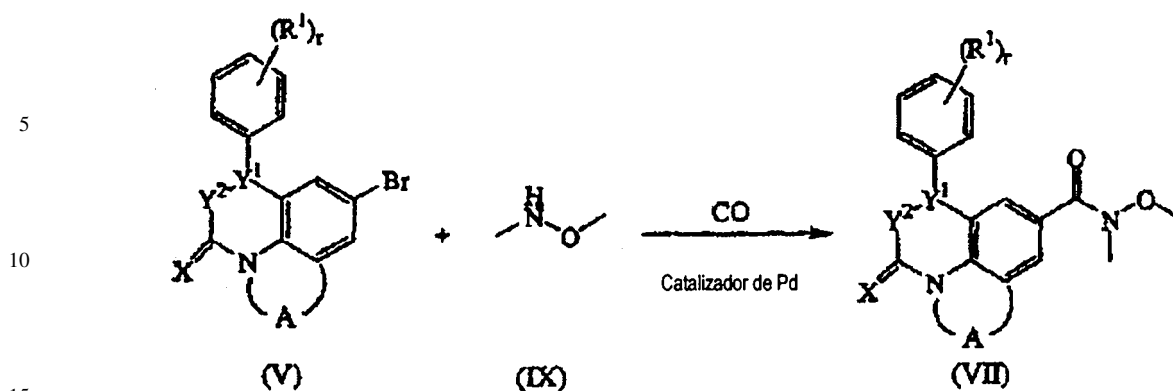


40 a) Las cetonas intermedias de fórmula (II) se pueden preparar también por reacción de compuestos intermedios de fórmula (VII) con compuestos de intermedios de fórmula (VIII) en presencia de un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

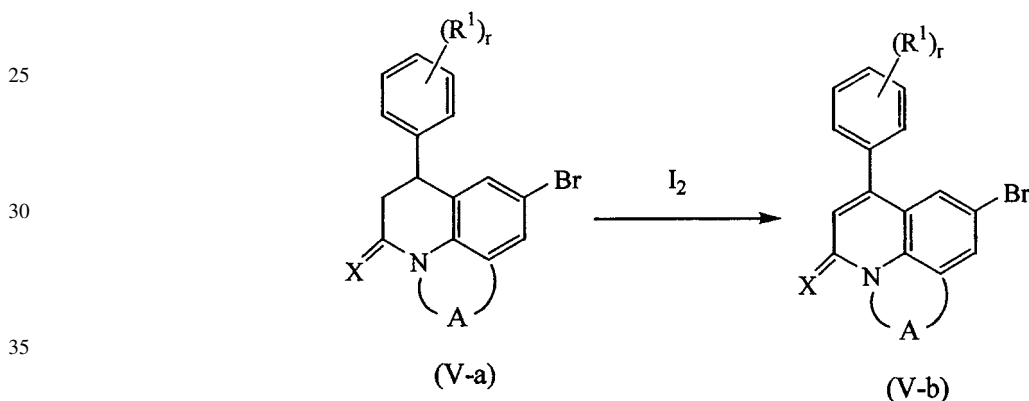


60 b) Los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de compuestos intermedios de fórmula (V) con compuestos intermedios de fórmula (IX) y adición de monóxido de carbono a la presión atmosférica o a una presión incrementada, en presencia de un catalizador de paladio adecuado (v.g. paladio sobre carbón vegetal), una base apropiada tal como trietilamina y un disolvente adecuado tal como dioxano.

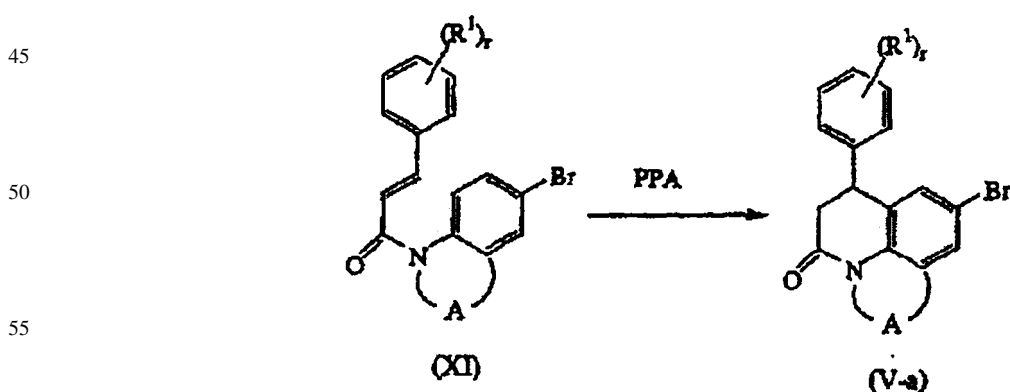
65



20 c) Los compuestos intermedios de fórmula (V-a) en donde  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-2) en donde  $R^5$  es hidrógeno, se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula (V-b) en donde  $>Y^1-Y^2-$  es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno, en presencia de yodo, acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como ácido acético.

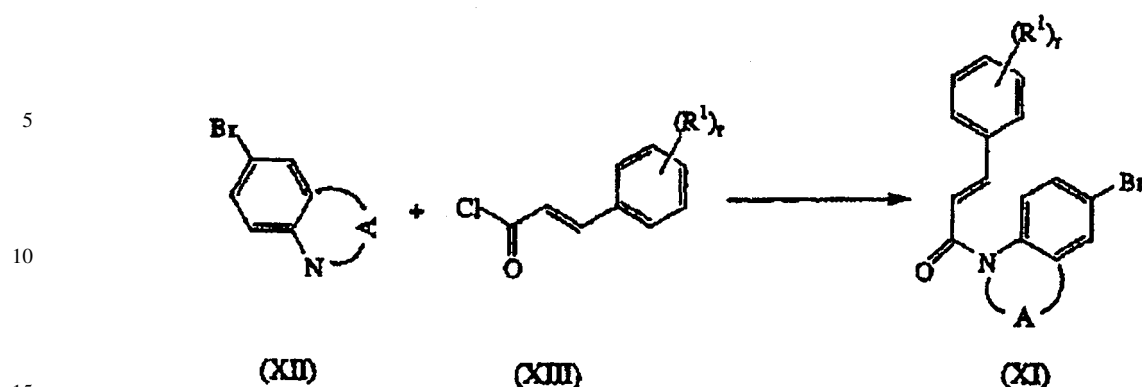


40 d) Los compuestos intermedios de fórmula (V-a) en donde X es oxígeno, se pueden preparar por reacción de compuestos intermedios de fórmula (XI) con ácido polifosfórico (PPA).



60 e) Los compuestos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar por reacción de compuestos intermedios de fórmula (XII) con compuestos intermedios de fórmula (XIII) en presencia de una base apropiada tal como trietilamina y un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM).

65



20 Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en configuración R o S.

25 Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procesos descritos anteriormente en esta memoria son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de sal diastereoisómeras correspondientes por reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereoisómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereo-isómero específico, dicho compuesto podría sintetizarse por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómicamente puros.

35 Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoisómeras de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas en el sentido de que tienen un potente efecto inhibitor de la farnesil-protein-transferasa (FPTasa).

40 Esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento anormal de las células, con inclusión de células transformadas, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de las células hace referencia al crecimiento de las células independiente de los mecanismos reguladores normales (v.g. la pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores que expresan un oncogen *ras* activado); (2) células tumorales en las cuales la proteína *ras* está activada como resultado de la mutación oncogénica de otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales se produce una activación aberrante de *ras*. Adicionalmente, se ha propuesto en la bibliografía que los oncogenes *ras* no sólo contribuyan al crecimiento de los tumores *in vivo* por un efecto directo sobre el crecimiento de las células tumorales, sino también indirectamente, es decir por facilitar la angiogénesis inducida por el tumor (Rak, J. *et al.*, *Cancer Research*, 55, 4575-4580, 1995). Por consiguiente, el direccionamiento farmacológico de los oncogenes *ras* mutantes podría reprimir admisiblemente el crecimiento de los tumores *in vivo*, en parte, por inhibición de la angiogénesis inducida por el tumor.

50 Esta invención proporciona también un método para inhibir el crecimiento de los tumores por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, v.g. un mamífero (y más particularmente un humano) que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de tumores que expresan un oncogen *ras* activado por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden inhibirse, pero sin carácter limitante, son cáncer de pulmón (v.g. adenocarcinoma y con inclusión del cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (v.g. carcinoma pancreático tal como por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (v.g. carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata con inclusión de la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de origen linfoide (v.g. leucemia linfocítica aguda, linfoma de las células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplástico (MDS), tumores de origen mesenquimático (v.g. fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (v.g. queratoacantomas), carcinoma de mama (v.g. cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

65 Esta invención puede proporcionar también un método para inhibir enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en donde las proteínas *ras* están activadas aberrantemente como resultado de mutación oncogénica en los genes, consiguiéndose dicha inhibición por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos descritos en esta memoria, a un individuo que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento. Por ejemplo, el trastorno proli-

## ES 2 323 265 T3

ferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales *ras* está activado debido a mutación o sobre-expresión de oncogenes de tirosina-quinasa, pueden ser inhibidos por los compuestos de esta invención.

El compuesto de acuerdo con la invención puede utilizarse para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

- 5 a) la sensibilización de tumores a la radioterapia para administración del compuesto de acuerdo con la invención antes, durante o después de irradiación del tumor para el tratamiento del cáncer, por ejemplo como se describe en WO 00/01411;
- 10 b) tratamiento de artropatías tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico, por ejemplo como se describe en WO 00/01386;
- 15 c) inhibición de la proliferación de las células musculares lisas con inclusión de trastornos vasculares proliferativos, aterosclerosis y restenosis, por ejemplo como se describe en WO 98/55124;
- d) tratamiento de condiciones inflamatorias tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de rechazo inverso, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behcets, rechazo de transplantes, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eccema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis quística y bronquitis crónica;
- 20 e) tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial;
- 25 f) tratamiento de la vascularización ocular, con inclusión de vasculopatía que afecta a los vasos retinales y coroideos;
- g) tratamiento de patologías resultantes de la fijación de membranas heterotrímeras de proteína G, con inclusión de enfermedades relacionadas con las funciones biológicas o trastornos siguientes: olfato, gusto, luz, percepción, neurotransmisión, neurodegeneración, funcionamiento de glándulas endocrinas y exocrinas, regulación autocrina y paracrina, presión sanguínea, embriogénesis, infecciones virales, funciones inmunológicas, diabetes, obesidad;
- 30 h) inhibición de la morfogénesis viral, por ejemplo por inhibición de las reacciones de prenilación o de post-prenilación de una proteína viral tal como el antígeno delta grande del virus de la hepatitis D; y el tratamiento de las infecciones por HIV;
- 35 i) tratamiento de la enfermedad renal poliquística;
- 40 j) supresión de la inducción del óxido nítrico inducible con inclusión de trastornos mediados por óxido nítrico o citoquinas, choque séptico, inhibición de la apoptosis e inhibición de la citotoxicidad del óxido nítrico;
- k) tratamiento de la malaria.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en donde la isoforma B de *K-ras* está activada como resultado de mutación oncogénica.

50 Por consiguiente, la presente invención describe los compuestos de fórmula (I) para uso como medicamento así como el uso de estos compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las condiciones arriba mencionadas.

55 Para el tratamiento de las condiciones anteriores, el compuesto de la invención puede emplearse ventajosamente en combinación de uno o más agentes medicinales distintos tales como agentes anti-cáncer, seleccionados por ejemplo de compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino o carboplatino, compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel, compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán, alcaloides antitumorales de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina, derivados antitumorales nucleosídicos, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina, mostaza nitrogenada o agentes alquilantes de nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina, derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina o idarrubicina; anticuerpos HER2, por ejemplo trastuzumab; y derivados antitumorales de podofilotoxina, por ejemplo etoposido o teniposido; y agentes antiestrogénicos con inclusión de antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, preferiblemente tamoxifeno, o alternativamente toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno, o inhibidores de las aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, 65 letrozol y vorozol.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un paciente como se ha descrito arriba, en conjunción con irradiación. Dicho tratamiento puede ser especialmente benefi-

cioso, dado que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden actuar como radiosensibilizadores, por ejemplo como se describe en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional WO 00/01411, intensificando el efecto terapéutico de dicha irradiación.

5 Irradiación significa radiación ionizante y en particular radiación gamma, especialmente la emitida por aceleradores lineales o por radionucleidos que son de uso común en la actualidad. La irradiación del tumor por radionucleidos puede ser externa o interna.

10 Preferiblemente, la administración del inhibidor de la farnesil-transferasa comienza hasta un mes, en particular hasta 10 días o una semana, antes de la irradiación del tumor. Adicionalmente, es ventajoso fraccionar la irradiación del tumor y mantener la administración del inhibidor de la farnesil-transferasa en el intervalo comprendido entre la primera y la última sesión de irradiación.

15 La cantidad de inhibidor de la farnesil-protein-transferasa, la dosis de irradiación y la intermitencia de las dosis de irradiación dependerán de una serie de parámetros tales como el tipo de tumor, su localización, la reacción del paciente a la quimio- o radioterapia y finalmente corresponde al médico y a los radiólogos tomar la determinación en cada caso individual.

20 La presente invención concierne también a un método de terapia del cáncer para un hospedador que alberga un tumor, que comprende los pasos de:

- administrar una cantidad eficaz sensibilizadora de la radiación de un inhibidor de la farnesil-protein-transferasa de acuerdo con la invención antes, durante o después
- 25 - administrar radiación a dicho hospedador en la proximidad del tumor.

30 Teniendo en cuenta sus útiles propiedades farmacológicas, los presentes compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración.

35 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para administración por vías oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas oral tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, 40 píldoras, cápsulas y tabletas.

Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por 45 ejemplo para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y análogos apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no causen un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un toque o como un ungüento.

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. 60 Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas de té, cucharadas de mesa y análogos, y sus múltiplos segregados.

65 Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de test presentados más adelante en esta memoria. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería desde 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular desde 0,1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del

## ES 2 323 265 T3

día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, que contienen por ejemplo 0,1 a 500 mg, y en particular 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para propósitos de ilustración.

En lo sucesivo “THF” significa tetrahydrofurano, “DME” significa 1,2-dimetoxietano, “EtOAc” significa acetato de etilo, “eq” significa equivalente, “DCM” significa diclorometano, “DMF” significa dimetilformamida y “BuLi” significa n-butil-litio.

### A. Preparación de los compuestos intermedios

#### Ejemplo A1

a) Una mezcla de ( $\pm$ )-6-(3-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (descrito en la Solicitud Internacional WO 98/40383) (0,211 mol) en ácido polifosfórico (600 g) se agitó a 140°C durante una noche. Se añadió poco a poco ácido 4-yodobenzoico (0,422 mol). La mezcla se agitó a 140°C durante una noche y se llevó luego a 100°C, después de lo cual se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. El precipitado se filtró sobre Celita y se lavó con DCM. El filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%) y se lavó luego con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35  $\mu$ m) (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc; 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 35 g (32%). Una parte de esta fracción (1 g) se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN/2-propanona (templada). El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,77 g de 6-(3-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahydro-8-(4-yodobenzoil)-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, punto de fusión 275°C (Compuesto Intermedio 1).

b) Se añadieron sal de potasio del ácido acético (0,22 mol) y a continuación yodo (0,147 mol) a la temperatura ambiente a una solución de Compuesto Intermedio 1 (0,061 mol) en ácido acético (300 ml). La mezcla se agitó a 130°C durante 72 horas, se vertió en Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 1M/hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-40  $\mu$ m) (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH; 95/5 a 60/40). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, obteniéndose 4,0 g de material de partida y 26,5 g de F1 (84%). Una parte (0,7 g) de F1 se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,61 g de 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-8-(4-yodobenzoil)-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, punto de fusión 202°C (Compuesto Intermedio 2).

c) Una mezcla de Compuesto Intermedio 2 (0,0219 mol) e isocianuro de tosilmétilo (0,0284 mol) se añadió a -5°C a DME (330 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió poco a poco etanol (33 ml) y a continuación sal potásica de 2-metil-2-propanol (0,0525 mol) a 5°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora y 30 minutos, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35  $\mu$ m) (eluyente: tolueno/EtOAc; 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose: 11,9 g de 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro- $\alpha$ -(4-yodofenil)-4-oxo-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-8-acetonitrilo (Compuesto Intermedio 3).

d) Una mezcla de Compuesto Intermedio 3 (0,0195 mol) en ácido acético (30 ml), ácido sulfúrico (30 ml) y agua (30 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante una noche después de lo cual se vertió en agua con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío, obteniéndose (cuantitativo) ácido 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro- $\alpha$ -(4-yodofenil)-4-oxo-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolina-8-acético (Compuesto Intermedio 4).

e) Se añadieron monohidrocloreto de *N'*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,021 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,021 mol) y a continuación *N*-metilhidrazinacarbotoamida (0,021 mol) a una mezcla de Compuesto Intermedio 4 (0,017 mol) en THF (95 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas y se vertió en agua con hielo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 8,9 g (83%) de ácido 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro- $\alpha$ -(4-yodofenil)-4-oxo-2-[(metilamino)carbonotioil]hidrazida-4H-pirrol-[3,2,1-*ij*]quinolina-8-acético (compuesto intermedio 5). El producto se utilizó sin purificación ulterior en el paso de reacción siguiente.

f) Se añadió CH<sub>3</sub>ONa (30%) en metanol (0,0133 mol) a una mezcla de Compuesto Intermedio 5 (0,0133 mol) en metanol (110 ml). La mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfrió, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu$ m) (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH; 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 4,35 g (53,5%) de 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-8-[(4-yodo-fenil)(5-mercapto-4-metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4H-pirrol[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto Intermedio 6).

#### Ejemplo A2

Se añadió lentamente n-BuLi (0,0166 mol) a -78°C a una solución de 2,4-dihidro-4-metil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (0,0082 mol) en THF (50 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y se enfrió luego a -78°C. Se añadió poco a poco 9-(4-clorobenzoil)-7-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinazolin-5-ona (descrita en la solicitud de Patente Internacional WO 98/40383) (0,0046 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante

## ES 2 323 265 T3

4 horas, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (2,32 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0,1 a 96/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g, 40%) se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,52 g (21%) de hidrato de 7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofenil)hidroxi(5-mercapto-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-di-hidro-1*H*,5*H*-benzo(*ij*)quinolizin-5-ona (1:1, punto de fusión 160°C (Compuesto Intermedio 7)).

### Ejemplo A3

a) Se añadió trietilamina (0,05 mol) a una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indol (0,025 mol) en DCM (35 ml). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-(3-clorofenil)-2-propenoilo (0,0365 mol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (11,34 g) se disolvió en DCM y se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, para dar 3,17 g de compuesto intermedio 8. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 2,17 g (59%) de 5-bromo-1-[(2*E*)-3-(3-clorofenil)-1-oxo-2-propenil]-2,3-dihidro-1*H*-indol (Compuesto Intermedio 8).

b) Una mezcla del Compuesto Intermedio 8 (0,012 mol) y ácido polifosfórico (60 g) se agitó a 140°C durante una noche, se vertió en agua con hielo y NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (5,09 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,7 g de 8-bromo-6-(3-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidro-4*H*-pirrolo[3.2.1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto Intermedio 9).

c) Se añadieron I<sub>2</sub> (0,0112 mol) y acetato de potasio (0,0169 mol) a una solución del Compuesto Intermedio 9 (0,0047 mol) en ácido acético (12 ml). La mezcla se agitó a 140°C durante 2 días. Después de la primera noche, se añadieron I<sub>2</sub> (0,584 g, 0,5 eq) y acetato de potasio (0,345 g, 0,75 eq). La mezcla se vertió en agua con hielo y NaHSO<sub>3</sub>. Se filtró el precipitado. Se añadió al filtrado DCM. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,38 g (82%) de 8-bromo-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto Intermedio 10).

d) Una mezcla de Compuesto Intermedio 10 (0,0025 mol), hidrocloreto de *N*-metoxi-metanamina (0,0055 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,00025 mol) y trietilamina (0,0124 mol) en dioxano (30 ml) se agitó a 100°C durante 3 días a una presión de 5 bar de CO y se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. La mezcla se filtró sobre Celita y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (1,71 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,56 g) se cristalizó en DCM/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,159 g de 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-*N*-metoxi-*N*-metil-4-oxo-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolina-8-carboxamida, punto de fusión 162°C (Compuesto Intermedio 11).

e) Se añadió fenil-litio (0,00065 mol) a -78°C a una solución de Compuesto Intermedio 11 (0,00054 mol) en THF (4 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadieron agua y hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se separó el disolvente. El residuo (0,172 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,011 g (5%) de 8-benzoil-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto Intermedio 12).

### Ejemplo A4

(Una vía alternativa para la preparación del Compuesto Intermedio 12 partiendo de Compuesto Intermedio 10)

Una mezcla de Compuesto Intermedio 10 (0,00078 mol), ácido fenil-borónico (0,0011 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,078 mol) y trietilamina (0,0038 mol) en dioxano (30 ml) se añadió a 100°C durante 4 días a una presión de 5 bar de CO y se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. La mezcla se filtró sobre Celita. Se lavó la Celita con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,31 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,075 g (25%) de 8-benzoil-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto Intermedio 12).

### Ejemplo A5

Se añadió *n*-BuLi 1,6 M en hexano (0,0086 mol) a -78°C a una solución de 2,4-dihidro-4-metil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiona (0,0043 mol) en THF (25 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y se enfrió luego a -78°C. Se añadió poco a poco 8-(4-clorobenzoil)-6-(3-clorofenil)-2*H*,4*H*-oxazolo[5,4,3-*ij*]quinolin-4-ona (0,0024 mol) descrito en la Publicación Internacional WO 98/40383. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y

## ES 2 323 265 T3

se evaporó el disolvente. El residuo (1,38 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Una parte del residuo (0,049 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10  $\mu\text{m}$ ) (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,018 g (1%) de 6-(3-clorofenil)-8-  
5 [(4-clorofenil)hidroxi(5-mercapto-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2*H*,4*H*-oxazolo[5,4,3-*ij*]quinolin-4-ona, punto de fusión: 193°C (Compuesto Intermedio 13).

### B. Preparación de los compuestos finales

#### Ejemplo B1

Se añadió nitrito de sodio (0,0057 mol) a 10°C a una mezcla de ácido nítrico (10,5 ml) y agua (10,5 ml). Se añadió gota a gota una mezcla de Compuesto Intermedio 6 (0,0057 mol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a 10°C durante  
15 1 hora, se vertió en agua con hielo, se basificó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía con columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ : 94/6/01). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,35 g (37,7%). Una parte de esta fracción (0,55 g) se cristalizó en  $\text{CH}_3\text{CN}$ /éter dietílico). El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,35 g (10,5%) de hidrato de 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-  
20 8-[(4-yodofenil)-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (1:1), punto de fusión 194°C (Compuesto 1).

El Compuesto Intermedio 13 puede convertirse de manera similar en un producto final análogo.

#### Ejemplo B2

Se borboteó  $\text{N}_2$  en una solución de 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-8-[(4-yodofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)me-  
til]-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, obtenida en el Ejemplo B1 (0,002 mol) en DMF (20 ml) durante una hora. Se  
añadieron  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,0031 mol) y a continuación ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) (0,002 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas,  
30 se enfrió, se vertió en agua con hielo, se filtró sobre Celita y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35  $\mu\text{m}$ ) (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,1 a 94/6/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,41 g (41%) de 4-[[6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4-oxo-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il](4-  
metil-4*H*-1,2,4-tri-azol-3-il)metil]-benzonitrilo, punto de fusión 174°C (Compuesto 2).

#### Ejemplo B3

Se añadió ácido nítrico (2 ml) a 0°C a una solución de nitrito de sodio (0,0014 mol) en agua (2 ml). La mezcla  
se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota una solución de Compuesto Intermedio 7 (0,0012 mol) en THF (8  
40 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora; se vertió en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  94/6/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,52 g) se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,22 g (33%) de 7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofenil)hidroxi(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-  
45 2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizin-5-ona, punto de fusión 183°C (Compuesto 3).

#### Ejemplo B4

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) a una solución de Compuesto 4, 6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofe-  
nil)hidroxi(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (que se produjo de una  
50 manera similar a la descrita en el Ejemplo B1) (0,0001 mol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se agitó y se calentó a  
reflujo durante una noche. Se añadieron agua y  $\text{NH}_4\text{OH}$ . La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica,  
se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,056 g) se recogió en DCM. El precipitado se  
55 filtró, se lavó con dietil-éter y se secó, obteniéndose 0,054 g (100%) de *N*-[[6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4-oxo-4*H*-  
pirrolo[3,2,1-*ij*]quino-lin-8-il](4-fluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil]-acetamida, punto de fusión 196°C  
(Compuesto 5).

#### Ejemplo B5

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) a una mezcla de Compuesto 3 (0,0005 mol) en metanol (6 ml).  
La mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 72 horas, se vertió en agua con hielo, se basificó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  y  
se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo  
(0,268 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10  $\mu\text{m}$ ) (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Se  
recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,05 g (17%) de 7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofe-  
65 nil)metoxi(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil]-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizin-5-ona, punto de fusión 132°C  
(Compuesto 6).

## ES 2 323 265 T3

### Ejemplo B6

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) a una mezcla de compuesto 4 (que se obtuvo de manera similar a la descrita en el Ejemplo B1) (0,0002 mol) en 1,2-etanodiol (1 ml). La mezcla se agitó a 125°C durante una noche. Se añadieron agua y hielo. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 gota). Se filtró el precipitado, se lavó con dietil-éter y se secó. El residuo (0,118 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: tolueno/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH 70/29/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,058 g (53%) de 6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)(2-hidroxi-etoxi)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, punto de fusión 138°C (Compuesto 7).

### Ejemplo B7

Una mezcla de Compuesto 4 (que se obtuvo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo B1) (0,0002 mol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,6 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,0008 mol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se añadió gota a gota 4*H*-imidazol (0,004 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y se vertió en agua con hielo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,033 g de 6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-1-il(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, (Compuesto 8).

### Ejemplo B8

Una mezcla de Compuesto 4 (que se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo B1) (0,0002 mol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,6 ml) se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,0008 mol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos y se añadió luego gota a gota a 5°C a NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 7N (0,004 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se añadió agua. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el precipitado, se lavó con dietil-éter y se secó. El residuo (0,048 g) se recogió en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se añadió dietil-éter. Se evaporó la mezcla, obteniéndose 0,034 g de 8-[amino(4-fluorofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto 9).

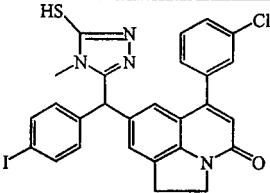
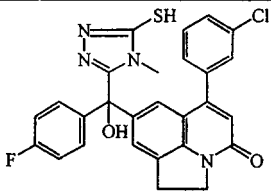
### Ejemplo B9

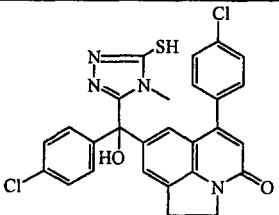
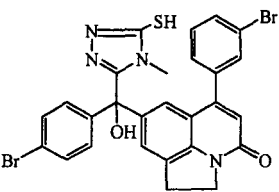
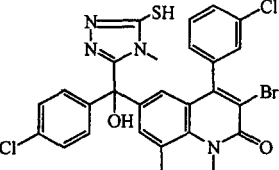
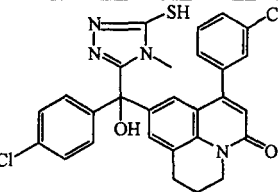
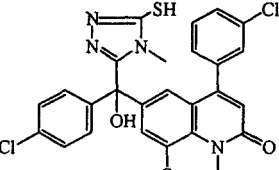
Se añadieron cloruro de benciltrietilamonio (0,0003 mol) y a continuación yodometano (0,0006 mol) a una solución del Compuesto 4 (que se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo B1) (0,0004 mol) en THF (2 ml) y NaOH 3N (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,217 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/evaporado, 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,08 g) se cristalizó en 2-propanona/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se evaporó el filtrado, obteniéndose 0,04 g (20%) de 6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)metoxi(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Compuesto 10).

Las Tablas F1 y F2 enumeran los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores. Se utilizan en las tablas las abreviaturas siguientes: Co. No. significa número de compuesto, Ej. [X N°] hace referencia al mismo método que se describe en el Ejemplo X N°.

TABLA F-1

*Compuestos Intermedios*

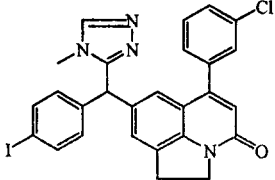
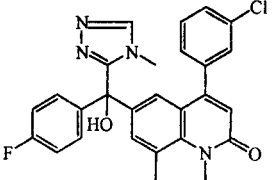
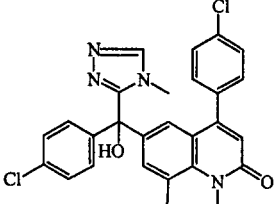
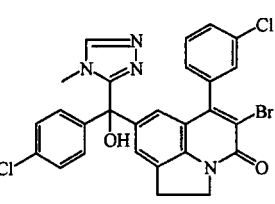
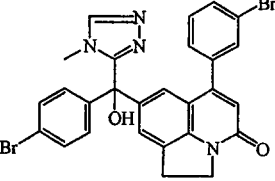
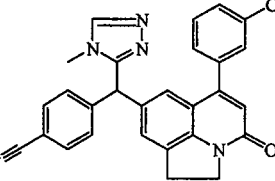
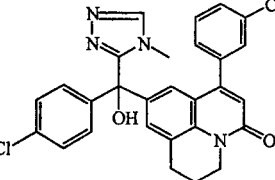
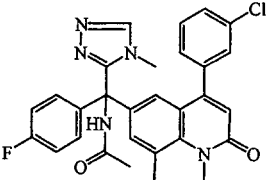
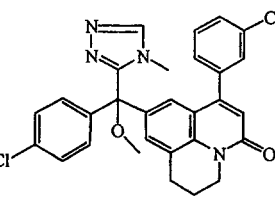
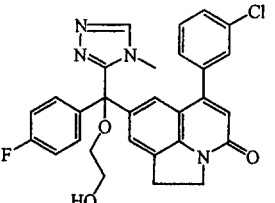
	
<p>Compuesto Intermedio 6.; Ej. [A1]</p>	<p>Compuesto Intermedio 14; Ej. [A1]; pf. 228 °C</p>

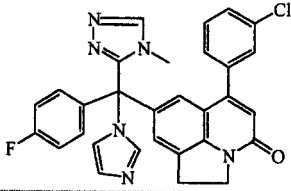
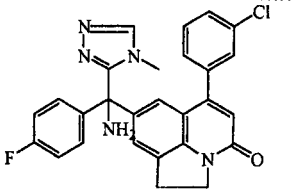
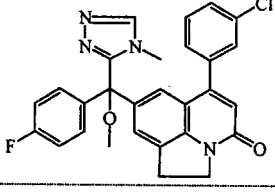
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>Compuesto Intermedio 15; Ej. [A1]; pf. 154°C</p>	<p>Compuesto Intermedio 16; Ej. [A1]; pf. 210°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>Compuesto Intermedio 17; Ej. [A1]</p>	<p>. H2O (1:1); Compuesto Intermedio 7 ; Ej. [A2]; pf. 160°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>Compuesto Intermedio 13 ; Ej. [A5]; pf.193 °C</p>	
<p>35</p>	

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

ES 2 323 265 T3

TABLA F-2  
Compuestos Finales

	
<p>H<sub>2</sub>O (1:1); Co. No. 1; Ej. [B1]; pf. 194°C</p>	<p>Co. No. 4; Ej. [B1]; pf. 188°C</p>
	
<p>Co. No. 11; Ej. [B1];</p>	<p>Co. No. 12; Ej. [B1]; pf. 200°C</p>
	
<p>Co. No. 13; Ej. [B1]; pf. 181°C</p>	<p>Co. No. 2; Ej. [B2]; pf. 174°C</p>
	
<p>Co. No. 3; Ej. [B3]; pf. 183°C</p>	<p>Co. No. 5; Ej. [B4]; pf. 196°C</p>
	
<p>Co. No. 6; Ej. [B5]; pf. 132°C</p>	<p>Co. No. 7; Ej. [B6]; pf. 138°C</p>

5		
10	Co. No. 8; Ej. [B7]	Co. No. 9; Ej. [B8]
15		
20	Co. No. 10; Ej. [B9]	

### C. Ejemplo farmacológico

#### 25 Ejemplo C.1

##### *Ensayo in vitro para Inhibición de la Farnesil-Protein-Transferasa*

30 Se realizó un ensayo *in vitro* para inhibición de la farnesil-transferasa esencialmente como se describe en WO 98/40383, páginas 33-34. En caso apropiado, se computaron los valores  $CI_{50}$  (concentración del fármaco necesaria para reducir el producto de la región enzimática al 50% del control) utilizando análisis probit para datos clasificados (Finney, D.J., Probit Analyses, 2ª edición, capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En este caso (véase la Tabla F-3) los efectos de los compuestos de test se expresan como  $pCI_{50}$  (el valor del logaritmo negativo del valor  $CI_{50}$ ). Asimismo, los compuestos intermedios descritos en la Tabla F-1 exhiben actividad 35 en el ensayo *in vitro* para inhibición de la farnesil-protein-transferasa.

#### Ejemplo C.2

##### *Ensayo de Reversión del Fenotipo de las Células Transformadas con Ras*

40 El ensayo de represión del fenotipo de las células transformadas con *Ras* puede realizarse esencialmente como se describe en WO 98/40383, páginas 34-36.

#### Ejemplo C.3

##### *Modelo de Tumor Secundario de los Inhibidores de la Farnesil-Protein-Transferasa*

50 El modelo del tumor secundario de los inhibidores de la farnesil-protein-transferasa se utilizó como se describe en WO 98/40383, página 37.

(Tabla pasa a página siguiente)

# ES 2 323 265 T3

TABLA F-3

5  
10  
15  
20  
25  
30

Co.No.	Actividad enzimática pCI <sub>50</sub>
1	7,669
2	8,695
3	8,087
4	8,239
11	>7
12	<7
13	8,232
5	8,469
6	>7
7	8,403
8	8,416
9	8,526
10	7,533

## D. Ejemplo de composición: Tabletas recubiertas de película

### 35 Preparación del núcleo de la tableta

Una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla bien y se humidifica después de ello con una solución de 5 g de dodecil-sulfato de sodio y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden luego 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el todo y se comprime en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales comprende 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

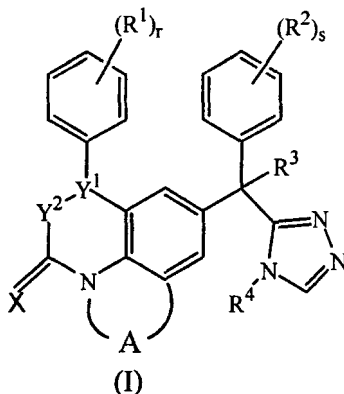
### Recubrimiento

45 A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 g de etil-celulosa en 150 ml de diclorometano. Se añaden luego 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade la última solución a la primera y se añaden luego 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneiza el todo. Los núcleos de las tabletas se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.  
50

55  
60  
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

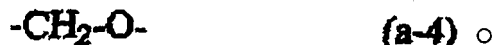


o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable o forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

r y s son cada uno independientemente 1, 2 ó 3;

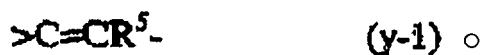
X es oxígeno o azufre;

-A- es un radical bivalente de fórmula



en donde opcionalmente un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alquilo C<sub>1-4</sub>;

>Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>- es un radical trivalente de fórmula



en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, trihalometilo, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, trihalometoxi, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -CHO, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>14</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>-alqueno C<sub>1-6</sub>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -CR<sup>16</sup>=NR<sup>17</sup> o -CR<sup>16</sup>=N-OR<sup>17</sup>;

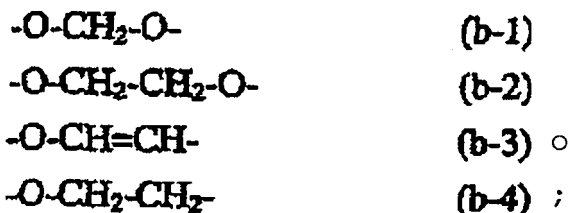
p es 0, 1 ó 2;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y se definen independientemente para cada iteración de p que excede de 1;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

ES 2 323 265 T3

dos sustituyentes R<sup>1</sup> adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula

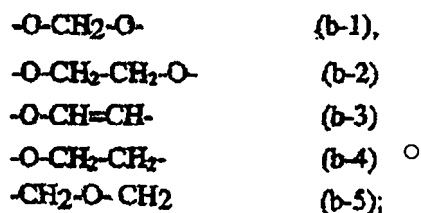


R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, trihalometilo, alquiltio C<sub>1-6</sub>, di (alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, trihalometoxi, alqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, mono- o di-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>16</sup>S-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>alquilo C<sub>1-6</sub> en el cual el resto alquilo C<sub>1-6</sub> está sustituido con hidroxilo, Het<sup>1</sup>S-alquilo C<sub>1-6</sub>,

20 -alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>-alquiloxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>alquilo C<sub>2-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>alquilo C<sub>1-6</sub>-Het<sup>1</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>alquilo C<sub>1-6</sub>C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -CHO, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -CONR<sup>14</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>14</sup>-alqueno C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -CR<sup>16</sup>=NR<sup>17</sup>, -CR<sup>16</sup>=N-OR<sup>17</sup> o -C(NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)=NR<sup>20</sup>;

25 dos sustituyentes R<sup>2</sup> adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos un radical bivalente de fórmula



40 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxicarbonilalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>carbonilalquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, Het<sup>1</sup>, o un radical de fórmula



55 en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo de fórmula -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o -alquilo C<sub>1-6</sub>C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>9</sup> o -Alk-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

60 R<sup>8</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>1</sup>alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>1</sup>carbonilo, alquil-oxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, trihaloalquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo en donde el resto alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de sustituyentes Ar<sup>1</sup> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilcarbonilo, mono- o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminoalquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>9</sup> o Alk-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; en donde Alk es alcanodifilo C<sub>1-6</sub>;

## ES 2 323 265 T3

		R <sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C <sub>1-6</sub> , -(CR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> ) <sub>p</sub> -cicloalquilo C <sub>3-10</sub> ;
		R <sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C <sub>1-6</sub> , -(CR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> ) <sub>p</sub> -cicloalquilo C <sub>3-10</sub> ;
5		R <sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C <sub>1-6</sub> , -(CR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> ) <sub>p</sub> -cicloalquilo C <sub>3-10</sub> ;
	R <sup>4</sup>	es alquilo C <sub>1-2</sub> ;
10	Ar <sup>1</sup>	es fenilo, naftilo o fenilo, o naftilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxí, ciano, nitro, amino, alquilo C <sub>1-6</sub> , haloalquilo C <sub>1-6</sub> , -alquiloNR <sup>14</sup> R <sup>15</sup> , alquiloxi C <sub>1-6</sub> , OCF <sub>3</sub> , hidroxicarbonilo,
		alquiloxi C <sub>1-6</sub> -carbonilo, ariloxi, -NR <sup>14</sup> R <sup>15</sup> , alquilsulfonilamino C <sub>1-6</sub> , oxima o fenilo, o un sustituyente bivalente de fórmula -O-CH <sub>2</sub> -O- u -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-;
15	Het <sup>1</sup>	es un anillo heterocíclico mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxí, ciano, nitro, alquilo C <sub>1-6</sub> , haloalquilo C <sub>1-6</sub> , -alquiloR <sup>14</sup> R <sup>15</sup> ,
20		alquiloxi C <sub>1-6</sub> , OCF <sub>3</sub> , hidroxicarbonilo, alquil-oxicarbonilo C <sub>1-6</sub> , -CONR <sup>14</sup> R <sup>15</sup> , -NR <sup>14</sup> R <sup>15</sup> , alquilsulfonilamino C <sub>1-6</sub> , oxima o fenilo;
25	arilo	es fenilo, naftalenilo, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C <sub>1-6</sub> , alquiloxi C <sub>1-6</sub> , trifluorometilo, ciano, o hidroxicarbonilo; o naftalenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C <sub>1-6</sub> , alquiloxi C <sub>1-6</sub> , trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual r y s son cada uno independientemente 1; X es oxígeno; -A- es un radical bivalente de fórmula (a-2), (a-3) o (a-4); >Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>- es un radical trivalente de fórmula (y-1) en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno o halo; R<sup>1</sup> es halo; R<sup>2</sup> es halo o ciano; y R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxí, amino, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub> o N-imidazolilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, seleccionado de:

35 6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-8-[(4-yodofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

40 4-[[6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4-oxo-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il](4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-benzonitrilo;

7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofenil)hidroxí(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizín-5-ona;

45 6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)hidroxí(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

6-(4-clorofenil)-8-[(4-clorofenil)hidroxí(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

50 6-(3-bromofenil)-8-[(4-bromofenil)hidroxí(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

N-[[6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4-oxo-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-8-il](4-fluorofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-acetamida;

55 7-(3-clorofenil)-9-[(4-clorofenil)metoxí(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizín-5-ona;

60 6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)(2-hidroxietoxí)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

6-(3-clorofenil)-8-[(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-1-il(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo(3,2,1-*ij*)quinolin-4-ona;

65 8-[amino(4-fluorofenil)(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-metil]-6-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]-quinolin-4-ona

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

