

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 928**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06723838 .6**
96 Fecha de presentación: **30.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874769**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **NUEVOS AZA-HETEROCICLOS QUE ACTÚAN COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA.**

30 Prioridad:
25.04.2005 DE 102005019094
19.01.2006 DE 102006002649

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

73 Titular/es:
MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE

72 Inventor/es:
HEINRICH, Timo;
BLAUKAT, Andree;
STAEHLE, Wolfgang;
GREINER, Hartmut y
KORDOWICZ, Maria

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

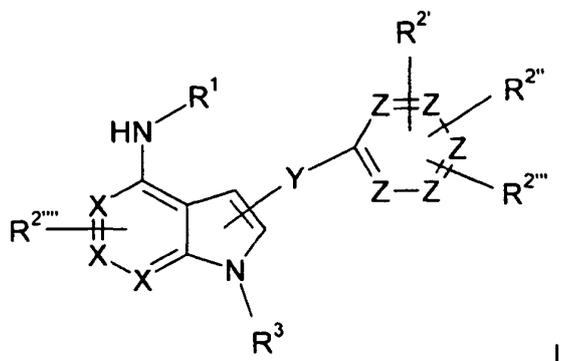
ES 2 371 928 T3

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

Nuevos aza-heterociclos que actúan como inhibidores de la quinasa

La presente invención comprende compuestos de la fórmula I



5 en donde

R¹ es H, A, Ar, Ar-A o A-Ar,

A es alquilo no ramificado, de cadena ramificada o cíclico, con 1-14 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden ser sustituidos por átomos de O o S y/o por un grupo NH, NA, CONH, NHCO o -CH=CH- y/o también 1-7 átomos de H pueden ser sustituidos por Hal, y en donde uno o dos grupos CH₃ pueden estar sustituidos por NH₂, NAH, NA₂, NHCOOA, NHCONHA, NHCONHAr, o CN,

10

Ar es un homo o heterociclo mono o binuclear, aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S y 5 a 10 dos átomos estructurales, que puede estar insustituido, o mono, bi, o trisustituido por oxígeno carbonilo, Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂ y/o S(O)_gA,

15 Ar-A es arilo-alquilo

A-Ar es alquilo-arilo

Hal es F, Cl, Br o I,

X es CH o N, en donde en cada compuesto de la fórmula I un agrupamiento X es N y dos agrupamientos X son CH,

Y es CH₂ o un enlace saturado,

20 Z es CH o N, en donde cada compuesto de la fórmula I, como máximo, dos agrupamientos Z son N y, preferentemente, uno o ningún agrupamiento Z es N,

R², R^{2''}, R^{2'''}, R^{2''''} son, respectivamente independientemente entre sí H, Hal, OH, CN, NH₂, alquilo no ramificado o de cadena ramificada con 1-4, 5 o 6 átomos de C, en donde un grupo CH₂ está sustituida por un átomo O o S y/o por un grupo NH, NA, CONH o -CH=CH y/o también los 1-4 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde un grupo CH₃ puede estar sustituido por NH₂, NAH, NA₂, CN o Ar,

25

R³ es H, A o Ar-A,

g es 0, 1 o 2 y

----- indica un enlace simple o doble.

30 3-(aminofenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina no está incluida, así como sus solvatos, sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Se descubrió que los compuestos de la fórmula I inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasas y/o las serina/treonina quinasas. Los compuestos acordes a la invención son adecuados como inhibidores de tirosina quinasas. Es así que los medicamentos y compuestos farmacéuticos acordes a la invención pueden ser utilizados de manera efectiva para el tratamiento de enfermedades transmitidas y/o propagadas por las quinasas y/o la transducción de señales mediada por la quinasa. Es decir que los compuestos acordes a la invención son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de cáncer, crecimiento tumoral, arteriosclerosis, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, psoriasis y similares en mamíferos.

Campo de la invención

El cáncer es una enfermedad cuyo origen está determinado, entre otros, por una transducción de señales perturbada. Sobre todo la transducción de señales irregular a través de tirosina quinasas juega un papel importante en el crecimiento y la expansión de cáncer (Blume-Jensen, P. y T. Hunter, Nature 411: 355-365, 2001; Hanahan D. y R. A. Weinberg, Cell 100:57-70, 2000). Las tirosina quinasas y, especialmente, las tirosina quinasas receptoras así como los factores de crecimiento vinculados pueden formar parte de una desregulación de la apoptosis, la invasión de tejidos, la metástasis y, en general, en todos los mecanismos de transducción de señales que provocan cáncer.

Como ya hemos mencionado anteriormente, uno de los principales mecanismos a través de los cuales se provoca la regulación celular es la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que, a su vez, modulan recorridos bioquímicos en la célula. La fosforilización de proteínas representa un desarrollo a través del cual las señales intracelulares son propagadas de molécula a molécula, lo cual tiene como resultado, finalmente, una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se superponen redundantemente, como se desprende de la presencia de muchas proteínas quinasas y también fosfatasa. La fosforilización de proteínas se presenta, predominantemente, en radicales de serina, treonina o tirosina, y las proteínas quinasas se clasificaron por ello según la especificidad del lugar de fosforilización, es decir, de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Dado que la fosforilización es un proceso ampliamente expandido en las células y dado que los fenotipos celulares son influenciados en gran medida por la actividad de estos recorridos, hoy se deduce que una cantidad de estados de enfermedad y/o afecciones se originan en una activación divergente o en mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. Como consecuencia, se ha prestado mucha atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos capaces de modular su actividad (véase el artículo general: Weinstein- Oppenheimer et al., Pharma. & Therap. 88:229-279, 2000). Diferentes posibilidades de inhibición, regulación y modulación de quinasas que comprenden, por ejemplo, la disposición de anticuerpos, ribosomas antisense e inhibidores. En la investigación oncológica son un objetivo muy prometedor las tirosina quinasas. Están siendo desarrolladas numerosas moléculas sintéticas como inhibidores de tirosina quinasas para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, Iressa® o Gleevec®. Sin embargo, aquí todavía quedan muchos problemas por resolver, como efectos secundarios, dosificación, resistencia del tumor, especificidad del tumor y selección de pacientes.

En el caso de las tirosina quinasas se trata de una clase de enzimas que catalizan la transmisión del fosfato terminal del adenosintrifosfato en radicales de tirosina en sustratos proteicos. Se parte de la base de que las tirosina quinasas juegan un papel importante en la transducción de señales en diferentes funciones celulares a través de la fosforilización a nivel de sustratos. A pesar de que los mecanismos exactos de la transducción de señales aún no son claros, se demostró que las tirosina quinasas son factores importantes de la proliferación celular, la carcinogénesis y la diferenciación celular. Las tirosina quinasas se pueden clasificar en tirosina quinasas receptoras y tirosina quinasas citosólicas. Las tirosina quinasas receptoras presentan una parte extracelular, una parte transmembranosa y una parte intracelular, mientras que las tirosina quinasas citosólicas se encuentran exclusivamente intracelularmente.

Las tirosina quinasas receptoras consisten en una gran cantidad de receptores transmembranosos con diferentes efectos biológicos. Se han identificado alrededor de 20 diferentes subfamilias de tirosina quinasas receptoras. Una subfamilia de la tirosina quinasa, denominada subfamilia HER o EGFR, consiste en EGFR, HER2, HER3 y HER4. Entre los ligandos de esta subfamilia de receptores se halla el factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento de tejido (TGF- α), anfiregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina. La subfamilia de la insulina, entre la que se encuentran INSR, IGF-IR e IR-R, representan otra subfamilia de estas tirosina quinasas receptoras. La subfamilia de PDGF comprende receptores α y β de PDGF, CSFIR, c-kit y FLK-II. Además existe la familia de FLK, conformada por el receptor con dominio inserto-quinasa (KDR), la quinasa de hígado fetal-1 (FLK-1), la quinasa de hígado fetal-4 (FLK-4) y la tirosina quinasa tipo fms-1 (flt-1) o VEGFR-1. Las familias PDGF y FLK usualmente se reúnen de manera conjunta en el grupo de tirosina quinasas receptoras de dominio de quinasa dividida debido a las similitudes entre ambos grupos (Laird, A. D. y J. M. Cherrington, Expert. Opin. Investig. Drugs 12(1):51-64, 2003). Para una discusión más precisa de las tirosina quinasas receptoras, véase el trabajo de Plowman et al., DN & P 7(6): 334-339, 1994).

La tirosina quinasas citosólicas también consiste en una gran cantidad de subfamilias, entre ellas, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias, a su vez, está subdividida en diferentes receptores. Por ejemplo, la subfamilia Src representa una de las mayores subfamilias. Comprende Src, Yes, Fyn,

Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia enzimática Src se asoció con la oncogénesis. Para una discusión más precisa de las tirosina quinasas citosólicas, véase el trabajo de Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031, 1993. Tanto las tirosina quinasas receptoras como así también las tirosina quinasas citosólicas participan de los recorridos de transmisión de señales de la célula, que produce diferentes estados de afección, entre ellas, cáncer, psoriasis y reacción hiperinmune.

La presente invención comprende compuestos de la fórmula I, preferentemente, como reguladores, moduladores o inhibidores de tirosina quinasas receptoras de la subfamilia de la insulina, entre los que se halla el receptor de insulina IR, el "insulin like growth factor-1 receptor" IGF-1R y el "insulin related receptor" IRR. Los compuestos acordes a la invención demuestran un efecto especialmente bueno en la inhibición de las tirosina quinasas receptoras IGF-1R.

Como ya hemos mencionado, el receptor del factor de crecimiento 1 (IGF-1 R), similar a la insulina, pertenece a la familia de los receptores transmembrana de la tirosina quinasa, como el receptor del factor de crecimiento que proviene de las plaquetas (platelet derived growth factor receptor), el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el receptor de insulina. Existen dos ligandos conocidos para el receptor IGF-1R. Se trata, a su vez, de IGF-1 y IGF-2. En el sentido utilizado en este caso, el término "IGF" utilizado se refiere tanto a IGF-1 como así también a IGF-2. Un panorama general de la familia del factor de crecimiento similar a la insulina, de ligandos, receptores y proteínas de cohesión se puede encontrar en Krywicki y Yee, *Breast Cancer Research and Treatment*, 22:7-19, 1992.

Las afecciones provocadas por IGF/IGF-1R están caracterizadas por una actividad anormal o hiperactividad de IGF/IGF-1R. La actividad IGF anormal comprende, o bien: (1) La expresión celular IGF o IGF-1 R, que usualmente no expresan IGF o IGF-1 R; (2) expresión IGF o IGF-1 R elevada, que provoca una proliferación celular indeseada, como cáncer; (3) actividad IGF o IGF-1 R elevada, que provoca una proliferación celular indeseada, como cáncer, y/o hiperactividad de IGF o IGF-1R. La hiperactividad de IGF o IGF 1 R se refiere, o bien a una amplificación del gen, que codifica la IGF-1, IGF-2, IGF-1R, o de la generación de un nivel de actividad de IGF que puede tener un correlato con una afección proliferación celular (es decir, con un nivel de IGF creciente se incrementa la gravedad de uno o múltiples síntomas de la afección de proliferación celular) la disponibilidad biológica de IGF-1 e IGF-2 también puede ser influenciadas por la presencia o la falla de un conjunto de proteínas de cohesión IGF (IGF-BP's), de las cuales se conocen seis. La hiperactividad de IGF/IGF-1 R también puede ser originada por una subregulación de IGF-2 que contiene un dominio de cohesión IGF-2 pero no un dominio de quinasa intracelular. Los ejemplos de afecciones originadas por IGF/IGF-1 R comprenden las diferentes enfermedades malignas vinculadas con IGF/IGF-1R en seres humanos, sobre las que da un panorama general Cullen et al., *Cancer Investigation*, 9(4):443-454, 1991. Para la importancia clínica y el papel de IGF/IGF-1R en la regulación de la función osteoblástica, véase Schmid, *Journal of Internal Medicine*, 234:535-542, 1993.

Las actividades de IGF-1 R comprenden: (1) fosforilización de la proteína IGF-1 R; (2) fosforilización de un sustrato de proteína IGF-1R; (3) interacción con una proteína adaptada IGF; (4) expresión superficial de la proteína IGF-1R. Otras actividades de la proteína IGF-1R pueden ser identificadas utilizando técnicas estándar. La actividad de IGF-1 R puede ser analizada a través de la medición de una o múltiples de las siguientes actividades: (1) fosforilización de IGF-1 R; (2) fosforilización de un sustrato IGF-1 R; (3) activación de una molécula de adaptación IGF-1 R y (4) activación de una molécula de señal dispuesta aguas abajo y/o (5) división celular incrementada. Dichas actividades pueden ser medidas utilizando las siguientes técnicas de medición conocidas en el estado actual de la técnica.

La IGF-1 R se considera esencial para la generación y la conservación del fenotipo transformado en múltiples tipos celulares in vitro e in vivo (R. Baserga, *Cancer Research* 55:249- 252, 1995). De la herbimicina A se dice que inhibe la proteína tirosina quinasa IGF-1R y la proliferación celular en células de cáncer de mama en humanos (Sepp-Lorenzino et al., *J. Cell Biochem. Suppl.* 18b:246, 1994). Los experimentos realizados para investigar el papel de IGF-1 R en la transformación en donde se utilizan estrategias antisense, mutaciones negativas dominantes y anticuerpos contra IGF-1R, plantearon la hipótesis de que el IGF-1 R es un objeto preferido para la intervención terapéutica.

Además de su papel en el suministro de nutrientes y más allá de la diabetes de tipo II, se vinculó la IGF-1 R con múltiples tipos de cáncer. Por ejemplo, se ha identificado IGF-1 como estimulante de crecimiento autocrino en diferentes tipos tumorales, por ejemplo, en células de carcinoma de cáncer de mama en humanos (Arteaga et al., *J. Clin. Invest.*, 84:1418-1423, 1989) y en pequeñas células tumorales pulmonares (Macauley et al., *Cancer Res.*, 50:2511-2517, 1990). Además, la IGF-1, vinculada de manera inseparable con el crecimiento normal y la diferenciación normal del sistema nervioso, también parece ser un estimulante autocrino del glioma humano. Sandberg-Nordqvist et al., *Cancer Res.*, 53:2475-2478, 1993.

Un ejemplo de la participación potencial de IGF-2 en el cáncer colorrectal podría ser la regulación excesiva de IGF-2-mRNA en tumores de colon, en comparación con el tejido normal del intestino grueso. (Zhang et al., *Science* 276:1268-1272, 1997) IGF-2 también puede jugar un papel en la neovascularización de tumores provocada por hipoxia. (Mines et al., *Int. J. Mol. Med.* 5:253-259, 2000) IGF-2 también puede jugar un papel en la génesis tumoral, a través de la activación de una isoforma A de receptor de insulina. La activación de IGF-2 de la isoforma A del

receptor de insulina activa recorridos de señal para la supervivencia de células, pero la extensión de su contribución al crecimiento y la supervivencia de las células tumorales aún se desconoce. El dominio de quinasa de la isoforma A del receptor de insulina es idéntico al del receptor de insulina estándar (Scalia et al., J. Cell Biochem. 82:610-618, 2001).

5 El significado de IGF-1 R y de sus ligandos en los tipos celulares en cultivo (fibroblastos, células epiteliales, células musculares lisas, linfocitos T, células mieloides, condrocitos y osteoblastos (las células madre de médula ósea)) se demuestra a través de la capacidad de IGF-1 de estimular el crecimiento y la proliferación celular (Goldring y Goldring, Eukaryotic Gene Expression, 1:301-326, 1991). En una nueva serie de publicaciones, Baserga et al. demuestran que IGF-1R juega un papel central en el mecanismo transformador y por ello puede ser un objeto preferido de intervención terapéutica en un amplio espectro de afecciones malignas (Baserga, Cancer Res., 55:249-252, 1995; Baserga, Cell, 79:927-930, 1994; Coppola et al., Mol. Cell. Biol., 14:4588-4595, 1994; Baserga, Trends in Biotechnology, 14:150-152, 1996; H.M. Khandwala et al., Endocrine Reviews, 21:215-244, 2000).

15 Los tipos de cáncer más importantes, que pueden ser tratados utilizando un compuesto acorde a la invención, comprenden cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, el mieloma múltiple así como el carcinoma de células renales y el carcinoma de endometrio.

IGF-1 también fue vinculado con la neovascularización de la retina. En algunos pacientes con niveles elevados de IGF-1 se observó una retinopatía proliferativa diabética. (L.E. Smith et al., Nature Medicine, 5:1390-1395, 1999)

20 Los compuestos acordes a la invención también pueden ser adecuados como medio para el retardo del envejecimiento. Se observó que existe un nexo entre señales de IGF y el envejecimiento. Los experimentos demostraron que los mamíferos con una dieta reducida en calorías presentan un nivel de insulina y IGF-1 bajo y una vida más prolongada. Observaciones similares también se realizaron en insectos (véase C. Kenyon, Cell, 105:165-168, 2001; E. Strauss, Science, 292:41-43, 2001; K.D. Kimura et al., Science, 277:942-946, 1997; M. Tatar et al., Science, 292: 107-110, 2001).

25 El objeto de la presente invención es también la utilización de compuestos de la fórmula I para la prevención y/o el tratamiento de afecciones en relación con una actividad no regulada o perturbada de los receptores. Por ello, los compuestos acordes a la invención se pueden utilizar, especialmente, en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de próstata, intestinal, cáncer pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, mieloma múltiple, carcinoma de células renales o carcinoma de endometrio

30 Además se puede pensar en la utilización de compuestos acordes a la invención para el tratamiento de retinopatía diabética o desaceleración del proceso de envejecimiento. Además, son especialmente adecuados para la utilización en procedimientos de diagnóstico para afecciones en relación con la actividad no regulada o perturbada de IGF-1R.

35 Asimismo, los compuestos acordes a la invención pueden ser utilizados en ciertas quimioterapias y radiaciones de cáncer existentes, para lograr efectos aditivos o sinérgicos y/o para reactivar la efectividad de ciertas quimioterapias y radiaciones de cáncer.

Se han descrito una serie de compuestos aza-Indol como inhibidores de la quinasa, por ejemplo, en las memorias WO 02/092603, WO 04/043388 o WO 04/016609.

40 La memoria WO 2004/099205 A1 describe un compuesto azaindol con un radical de una amida ácida en la posición 5. La memoria WO 2005/116028 A2 describe otros compuestos azaindol y su utilización para el tratamiento de cáncer.

La invención se fundó en la tarea de hallar nuevos compuestos con características terapéuticas valiosas, especialmente aquellas que pudieran ser utilizadas para la obtención de medicamentos. Por ello, la identificación y preparación de compuestos químicos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasa también son un objeto de la presente invención.

45 **Descripción de la invención**

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen características farmacológicas muy valiosas y una buena compatibilidad. Se descubrió, especialmente, que los compuestos de la fórmula I, objeto de la invención, son inhibidores de la quinasa sorprendentemente efectivos, en donde demuestran especialmente un efecto inhibitorio de la tirosina quinasa, en una medida especial, un efecto inhibitorio de IGF-R1.

50 Para la presente invención son válidos todos los radicales que se muestran en diferentes ocasiones, pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí. En todos los casos, si no se indica expresamente lo

contrario, los radicales o parámetros tienen los significados indicados en la fórmula I. Correspondientemente, el objeto de la invención es, especialmente, el conjunto de compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados presenta uno de los significados preferidos indicados.

Hal significa flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente, flúor o cloro.

- 5 A es alquilo, es no ramificado (lineal) o de cadena ramificada y presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos C.

10 A es, por ejemplo, metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, asimismo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineal o de cadena ramificada.

15 A es, preferentemente, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar sustituidos por átomos O o S y/o por grupos NH, NA, CONH, NHCO o -CH=CH y/o también 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoretilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi o terc.-butoxi, y en donde uno o dos grupos CH₃ pueden estar reemplazados por NH₂, NAH, NA₂ o CN, por ejemplo, N, N'-dimetilaminoalquilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilo- ciclobutilo, cianoalquilo, (isoindol-1,3-dion)2-il o (terc.-butiléster de ácido carbamida)-butilo.

Cicloalquilo significa, preferentemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

20 Ar, Ar-A (alrilo-alquilo) o A-Ar (alquilo-arilo) significan por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo insustituido, además, preferentemente, por ejemplo, por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benziloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo fenilo, naftilo o bifenilo mono, di o trisustituido.

25 Ar, Ar-A o A-Ar es, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, preferentemente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-difluir-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenol, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo, (4-metoxi-fenil)metil, (3-metoxi-fenil)metil, (4-metoxi-fenil) etilo, (3-metoxi-fenil)etilo.

40 Ar, Ar-A o A-Ar además, significa oxígeno carbonilo, preferentemente, insustituido o mono, bi o trisustituido por, por ejemplo, F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, -CH₂-ciclohexilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo 2-, 3- o 4-fenilo sustituido, 2-, 3- o 4-fenil-metilo sustituido, 2-, 3- o 4-fenil-etilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3- o 4-piridil-metilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-pirazin-1- o 4-ilo, además, preferentemente, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 2-, 6-, - u 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalínilo, 4-, 5-, o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además, preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan- 6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-il o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

55 Los radicales heterocíclicos también puede ser, parcialmente o completamente hidrogenados y también significan, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro- 2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-

4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o-5-pirrolilo, 2,5-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o 4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 2-, 3-5 o 6-piperidina-1 o 4-ilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o-5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de modo preferido, 2,3-metiloendioxiifenilo, 3,4-metiloendioxiifenilo, 2,3-etiloendioxiifenilo, 3,4-etiloendioxiifenilo, 3,4-(difluorometiloendioxi) fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metiloendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H- -1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, de modo preferido, 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

La denominación "sustituido" se refiere, preferentemente, a la sustitución con los sustituyentes mencionados, asimismo, son posibles múltiples grados diferentes de sustitución, si no se indica lo contrario.

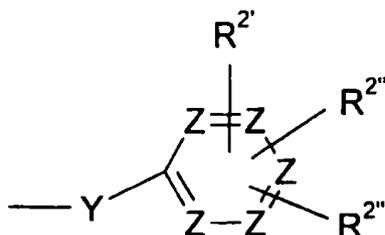
Acorde a la invención, también son posibles todas las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o múltiples centros quirales. Se pueden encontrar, correspondientemente, en forma racémica o en forma ópticamente activa. Es objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómero), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Dado que se puede diferenciar la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso ya los productos intermedios, en compuestos enantiómeros, pueden ser separados mediante medidas químicas o físicas conocidas por el especialista, o ser utilizados como tales en la síntesis.

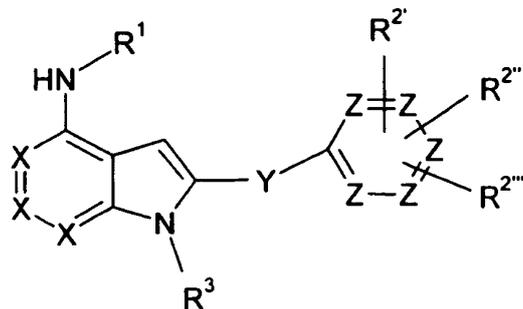
En el caso de las aminas racémicas, a partir de la mezcla se forman diastereómeros, a través de la conversión con un separador de acción óptica. Como separadores son adecuados, por ejemplo, ácidos de acción óptica, como formas R y S de ácido dextrotartárico, ácido diacetildextrotartárico, ácido dibenzoildextrotartárico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuados de protección N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-benzolsulfonilprolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor, de acción óptica. También es ventajosa una separación cromatográfica enantiomérica mediante un separador de acción óptica (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros metacrilato de derivación quiral fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuados, para ello, las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetoniitrilo, por ejemplo, en una proporción de 82:15:3. Un método elegante para la disociación de racematos con grupos éster (por ejemplo, acetiléster) es la utilización de enzimas, especialmente, esterasas.

Preferentemente, en los compuestos de la fórmula I el agrupamiento



está enlazado en la posición 2 o 3, correspondientemente con la nomenclatura de indoles, o con el agrupamiento derivado de 2,3-dihidroindol.

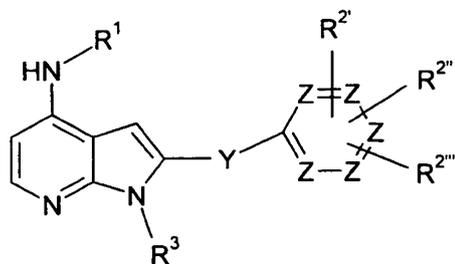
Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I corresponde a la fórmula la



Ia,

en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y y Z tienen el significado indicado para la fórmula I, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Además, otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I corresponde a la fórmula AII

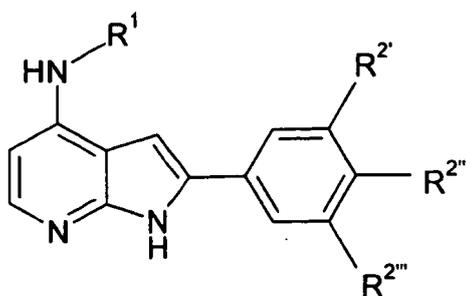


AII,

5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y y Z tienen el significado indicado para la fórmula I, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula AII corresponde a la fórmula AIII

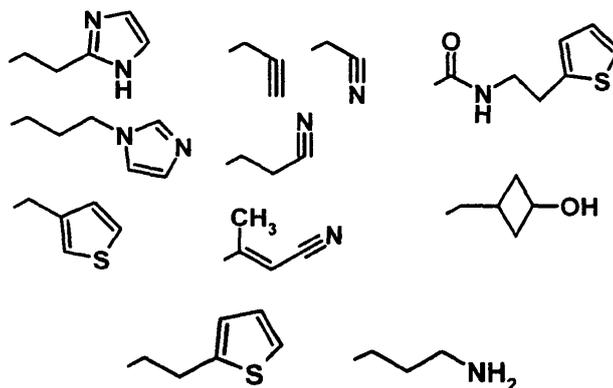


AIII,

10 en donde Y es un enlace, Z CH, R^3 H y R^1 o R^2 tienen el significado indicado para la fórmula I, Ia o AII, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Otro subgrupo preferido de compuestos de la fórmula I, Ia, AII y AIII pueden ser expresados por las siguientes fórmulas parciales Aa a Ag, que corresponden a las fórmulas I, Ia, AII o AIII, en donde, sin embargo, en la fórmula parcial Aa

15 R^1 es fenilo insustituido o mono o polisustituido por Hal, ciano, metilo, CH_3 o metoxi, fenilcarbonilo, fenilmetilo, piridilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirimidilo, piperazilo, quinolini, imidazoilo, imidazolpropilo, pirrolilo, pirroliletilo, además, H, N,N'- dimetilaminopropilo o cianobutilo o uno de los siguientes radicales



en donde el enlace con el cuerpo base de la fórmula I, Ia, All o Alll se lleva a cabo, respectivamente, a través del enlace de la izquierda, que no es un grupo metilo,

5 y R^2 o R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I, en la fórmula parcial Ab

R^2 , R^2 , $R^{2''}$ son, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi o i-propoxi, 2-fenil-etoxi, 3-fenilpropoxi o 4-fenil-butoxi

y R^1 o R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I,

en la fórmula parcial Ac

10 R^2 , R^2 , $R^{2''}$ es, respectivamente independientemente entre sí H, metoxi, o 3-fenil-propoxi

y R^1 , R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I,

en la fórmula parcial Ad

R^2 , R^2 , $R^{2''}$ son, respectivamente, metoxi,

y R^1 , R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I,

15 en la fórmula parcial Ae

R^2 , R^2 , $R^{2''}$ son, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi o i-propoxi, 2-fenil-etoxi, 3-fenilpropoxi o 4-fenil-butoxi

y R^1 , R^3 tienen el significado indicado en la fórmula parcial Aa,

en la fórmula parcial Af

20 R^2 , R^2 , $R^{2''}$ con, respectivamente independientemente entre sí H, metoxi, o 3-fenil-propoxi

y R^1 y R^3 tienen el significado indicado en la fórmula parcial Aa,

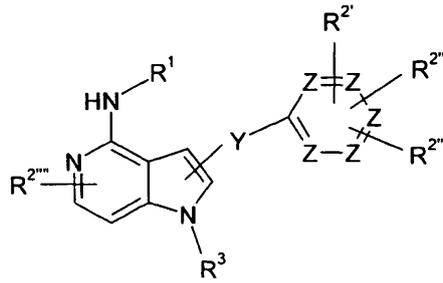
en la fórmula parcial Ag

R^2 , R^2 , $R^{2''}$ son, respectivamente, metoxi,

y R^1 , R^3 tienen el significado indicado en la fórmula parcial Aa,

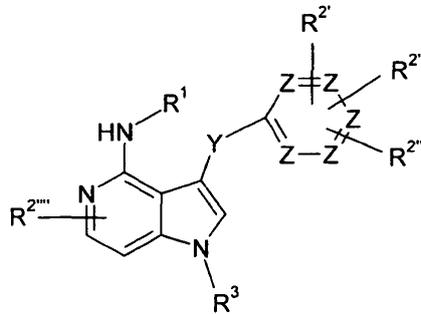
25 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I corresponde a la fórmula BII



en donde R¹, R², R³, Y y Z tienen el significado indicado para la fórmula I , así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Además, otro grupo preferido de compuestos de la fórmula BII corresponde a la fórmula BIII

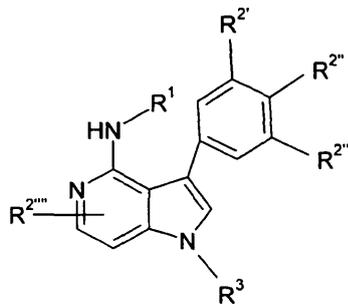


BIII,

5

en donde todos los radicales tienen el significado indicado para la fórmula BII.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula BIII corresponde a la fórmula BIV

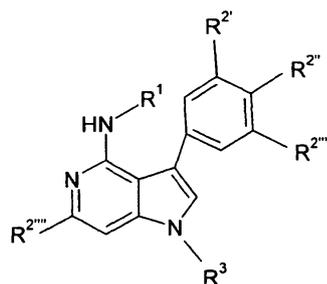


BIV,

10

en donde Y es un enlace, Z es CH, y R¹, R² y R³ tienen el significado indicado para la fórmula I, BII o BIII, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula BIV corresponde a la fórmula BV



BV,

en donde todos los radicales tienen el significado indicado para la fórmula BIV, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

5 Además, otros subgrupos preferidos de compuestos de la fórmula I, BII, BIII BIV y BV pueden ser expresados con las siguientes fórmulas parciales Ba a Bg, que corresponden a las fórmulas I, BII, BIII, BIV o BV, en donde, sin embargo, en el caso de la fórmula parcial Ba

R¹ es fenilo insustituído o mono o polisustituído por Hal, ciano, metilo o metoxi, fenilmetilo, piridilo, piridil metilo, piridiletilo, pirimidilo, piperazilo, quinolini, imidazoilo, imidazolpropilo, pirrolilo, pirroliletilo así como H

y R² o R³ tienen el significado indicado en la fórmula I,

10 en la fórmula parcial Bb

R², R^{2''}, R^{2'''} es, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi, i-propoxi, fenil-metoxi o fenil-etoxi,

R^{2'''} es H, Hal o NH₂,

y R¹ o R³ tienen el significado indicado en la fórmula I,

15 en la fórmula parcial Bc

uno de los radicales R², R^{2''}, R^{2'''} es metoxi o fenil-metoxi y los otros dos son H

y R¹ o R³ tienen el significado indicado en la fórmula I,

en la fórmula parcial Bd

20 R³ es 2-aminoetil, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3- aminometil-ciclobutilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo

y R¹ o R² tienen el significado indicado en la fórmula I,

en la fórmula parcial Be

R², R^{2''}, R^{2'''} son, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi, i-propoxi, fenil-metoxi o fenil-etoxi,

25 R^{2'''} es H, Cl o NH₂,

R¹ es fenilo insustituído o mono o polisustituído por Hal, ciano, metilo o metoxi, fenilmetilo, piridilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirimidilo, piperazilo, quinolini, imidazoilo, imidazolpropilo, pirrolilo, pirroliletilo y, asimismo, H y

R³ son 2-aminoetil, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3- aminometil-ciclobutilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo,

30 en la fórmula parcial Bf

uno de los radicales R², R^{2''}, R^{2'''} es metoxi o fenil-metoxi y los otros dos son H

R¹ es H, piridilo, piridilmetilo o (4-metoxi-fenil)metilo y

R³ es 2-aminoetil, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometil-ciclobutilo, (isoindol-1,3-dion)2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo

en la fórmula parcial Bg

5 uno de los radicales R^{2'}, R^{2''}, R^{2'''} es metoxi o fenil-metoxi y los otros dos son H

R¹ es H, pirid-2 o 3-ilo, pirid-2 o 3-il-metil o (4- metoxi-fenil)metil y

R³ es 2-aminoetil, 3-amino-n-propilo, 4-amino-n-butilo, 5-amino-n-pentilo, 3-aminometil-ciclobut-1-ilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo,

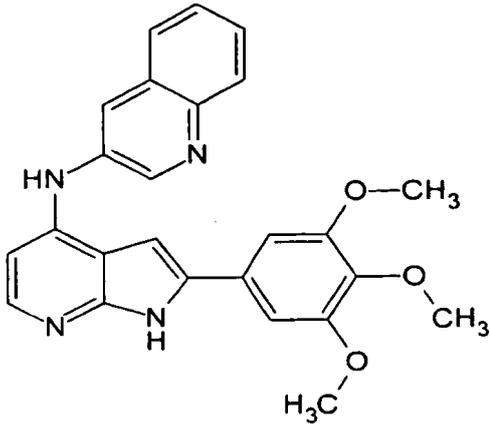
10 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Son especialmente preferidos los compuestos seleccionados de aquellos presentados en la tabla 1 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos presentados en la tabla 1 27-31, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 46, 49-51, 56, 57, 67, 70, 72 y 74-88 no son aquellos acorde a la invención sino que sirven solamente a los fines ilustrativos.

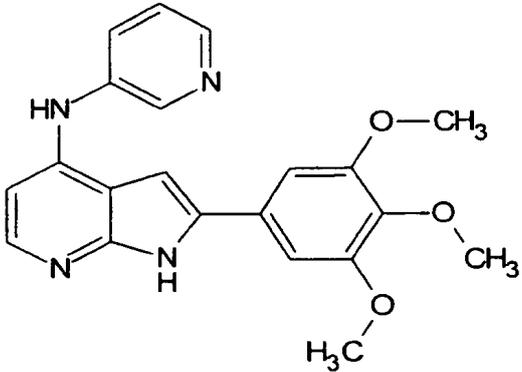
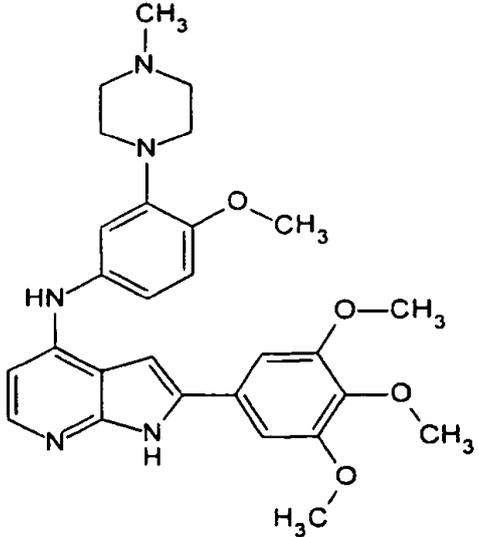
15 Los puntos de fusión indicados en la tabla 1 se refieren, en tanto no se indica ningún anión, a la base libre. En aquellos casos en que el punto de fusión no se puede determinar debido a la descomposición, se indica una temperatura de descomposición. Si un compuesto no se puede obtener en forma cristalina se indica la característica del material a temperatura ambiente (aceite o resina).

Tabla 1

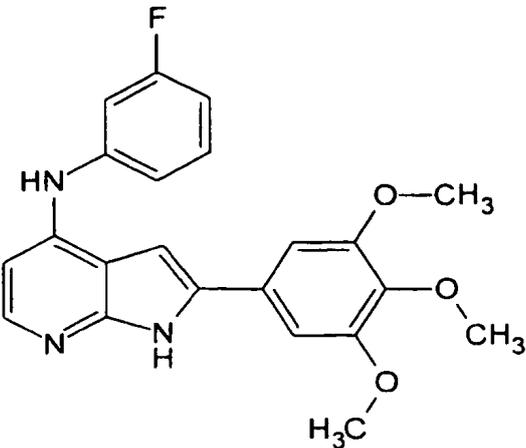
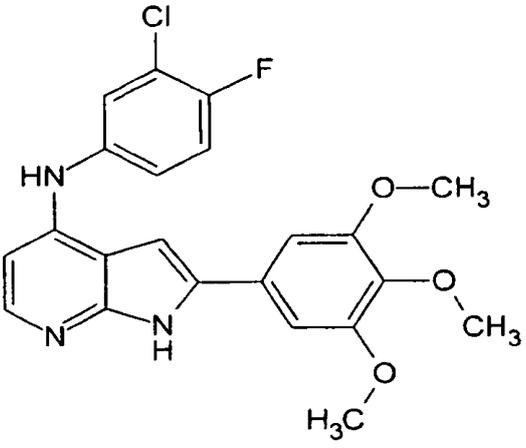
	IC ₅₀ (mM), IGF1R	Punto de fusión	
1		14	227-228,5°C (dihidrocloruro)

20

(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
2		0,76	202-203°C (dihidrato de dihidrocloruro)
3		0,99	78-80°C (trihidrato de trihidrocloruro)

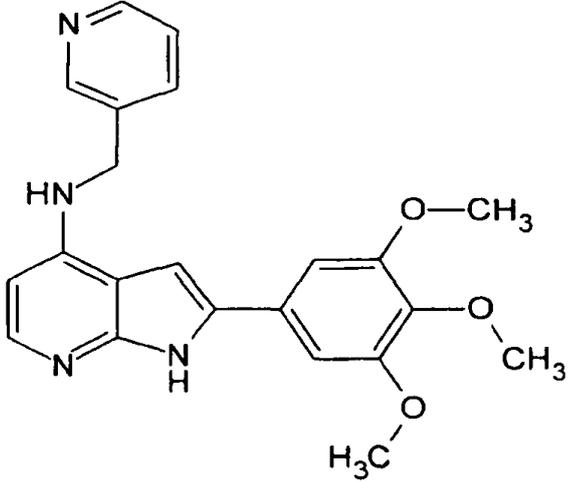
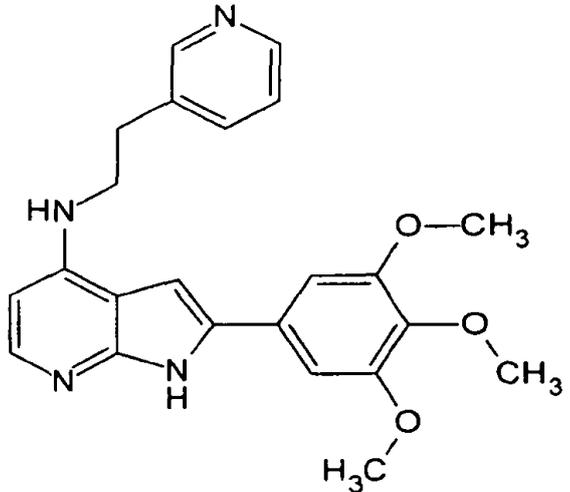
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
4	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)OC2=C(N3C=CC=NC3=C2)NC4=CC=C(F)C=C4</chem>	0,86	80-81°C
5	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)OC2=C(N3C=CC=NC3=C2)NC4=CC(=C(C=C4)F)Cl</chem>		267,5-269°C (hidrocloruro)

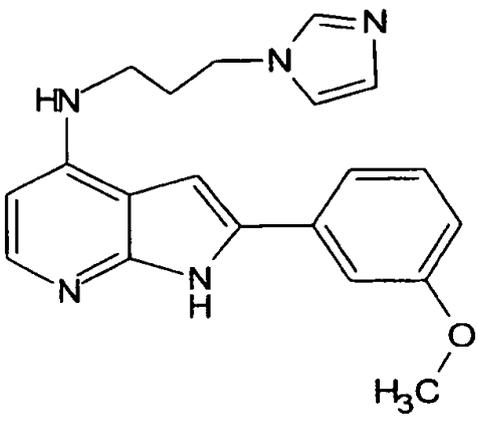
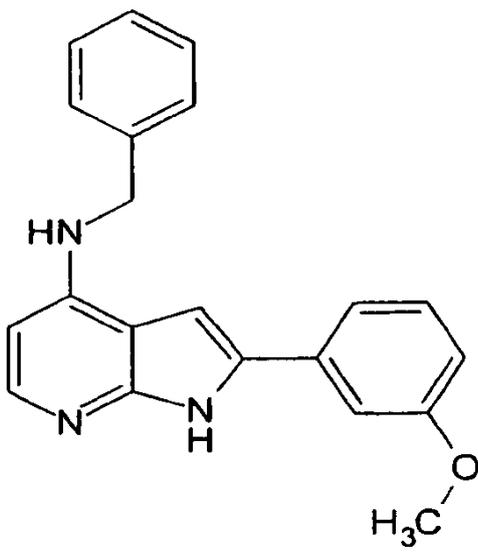
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
6	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c3c(c[nH]2)c4cncn4Nc5ccc(F)c(Cl)c5</chem>		164-165°C (hidrocloruro)
7	 <chem>COC1=CC(OC)=C(OC)C=C1c2c3c(c[nH]2)c4cncn4Nc5cncn5</chem>	0,76	292-294°C (dihidrato de dihidrocloruro)

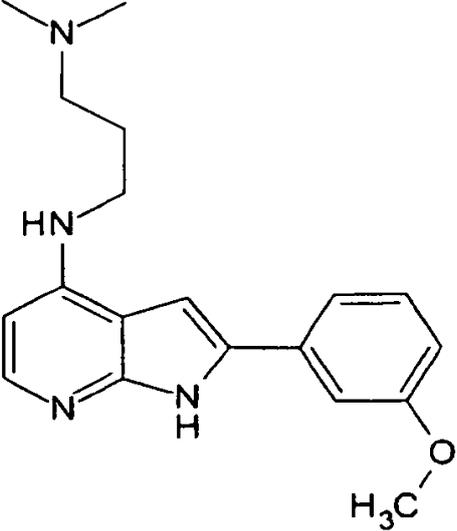
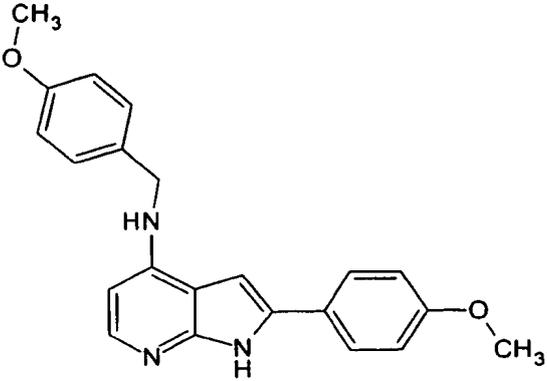
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
8		0,93	181,5-183°C (dihidrato de dihidrocloruro)
9		1,2	105,5-106,5°C (dihidrato de dihidrocloruro)

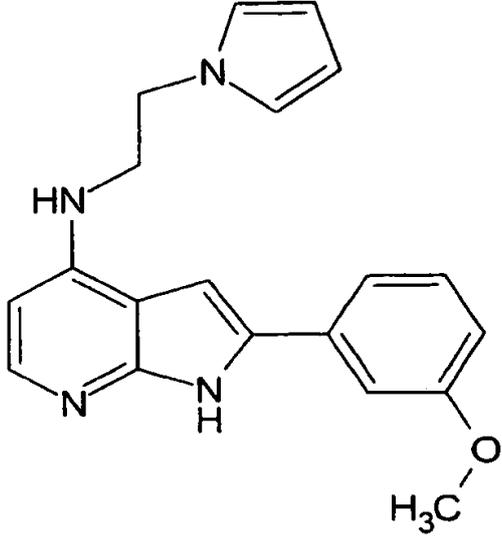
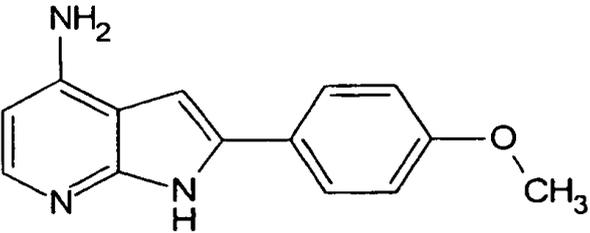
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
12	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c3c(c[nH]2)c4cncn4NCCCCn5cncn5</chem>		161-162°C (dihidrocloruro)
14	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c3c(c[nH]2)c4cncn4NCc5ccccc5</chem>	10	117-119°C (hidrocloruro)

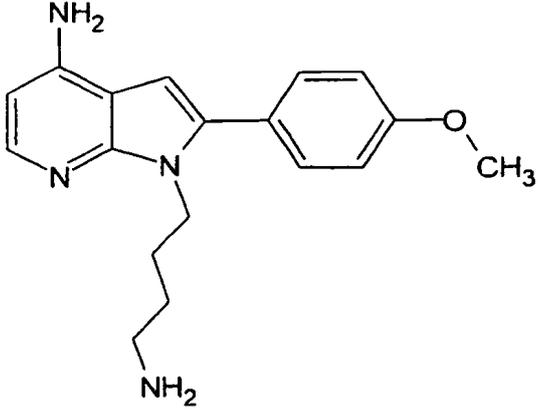
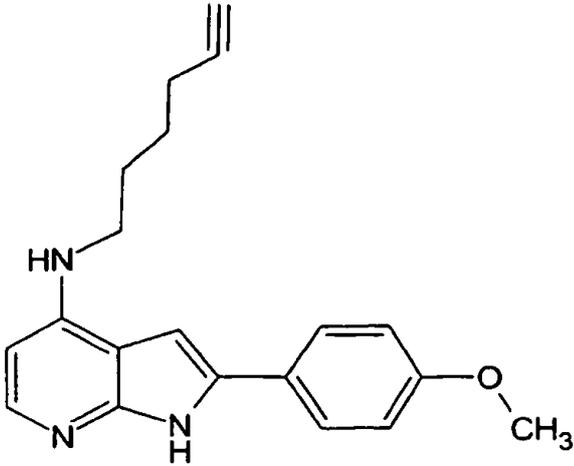
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
15	 <chem>CN(C)CCCNc1cnc2c1c[nH]2C3=CC=C(C=C3)OC</chem>		257-258°C (dihidrato de hidrocloreto)
16	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CNc2cnc3c2c[nH]3C4=CC=C(C=C4)OC</chem>	11	196-197°C (hidrocloreto)

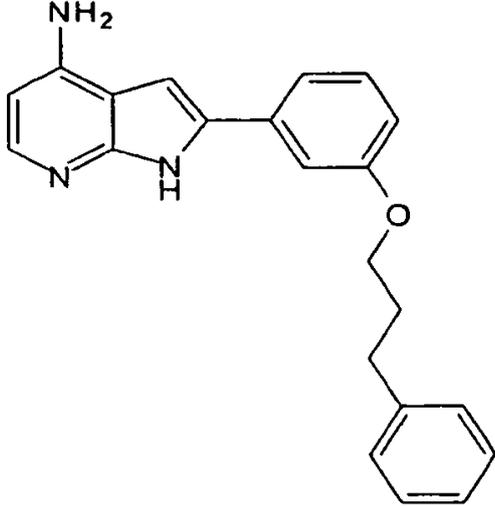
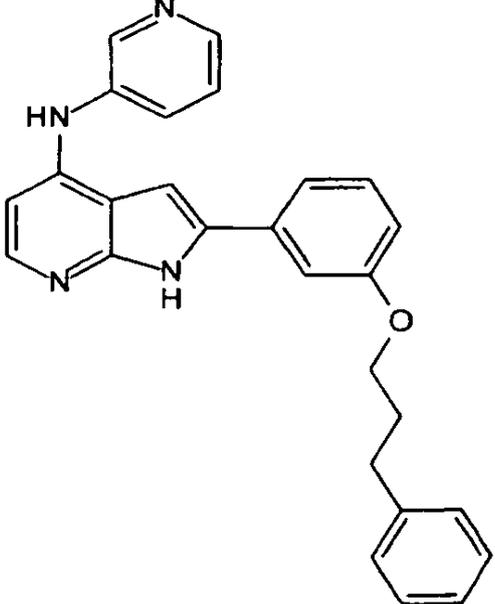
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
17	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2c3c(ncn3c2)NCCN4C=CC=C4</chem>		218 - 219°C (hidrocloruro)
18	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2c3c(ncn3c2)N</chem>		

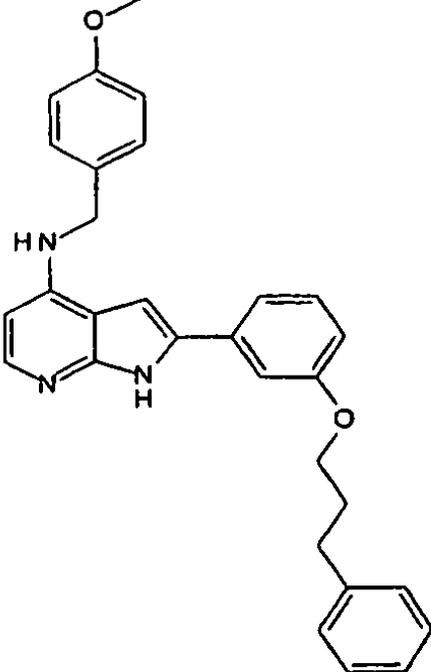
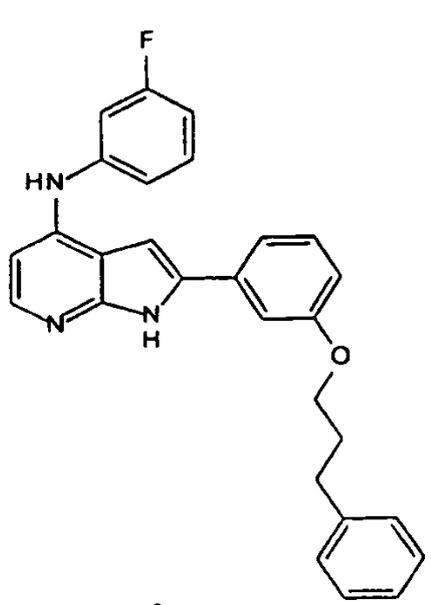
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
19			
20		9,9	118-120°C (hidrato de hidrocloreuro)

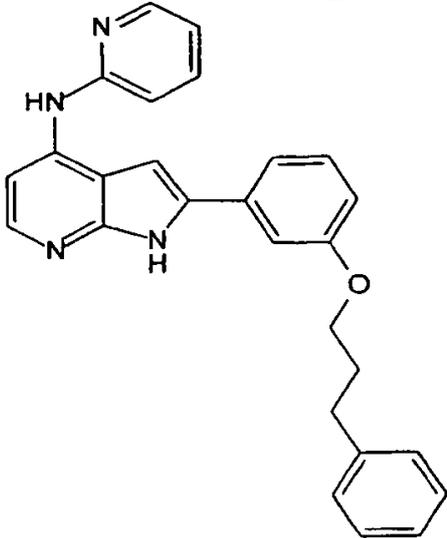
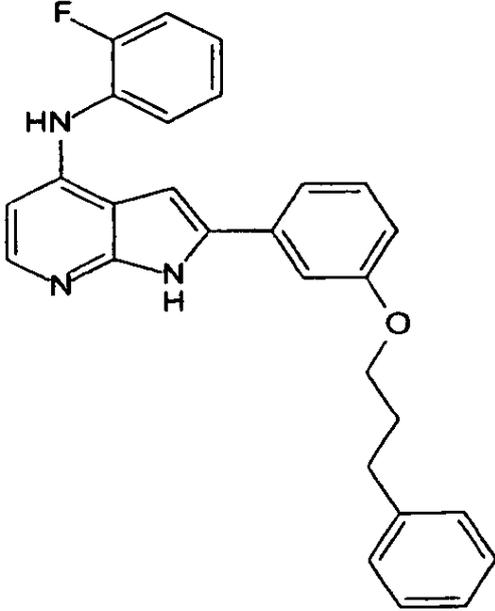
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
21	 <chem>Nc1nc2c(c1)c[nH]2C1=CC=C(C=C1)OCCc2ccccc2</chem>		aceite
22	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OCCc2ccc(cc2)C1=CN2C(=N1)NC3=CC=NC=C3</chem>		166-167,5°C (2HCl)

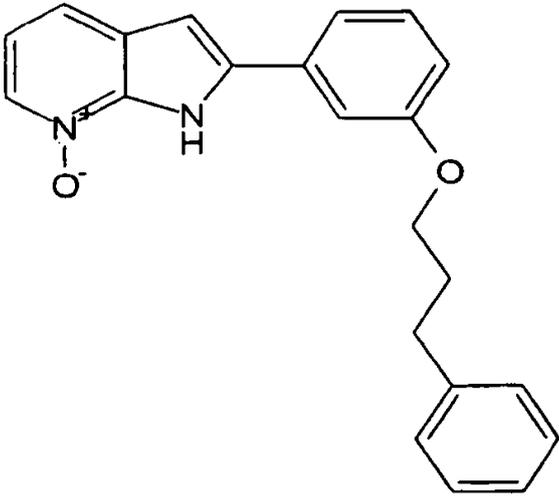
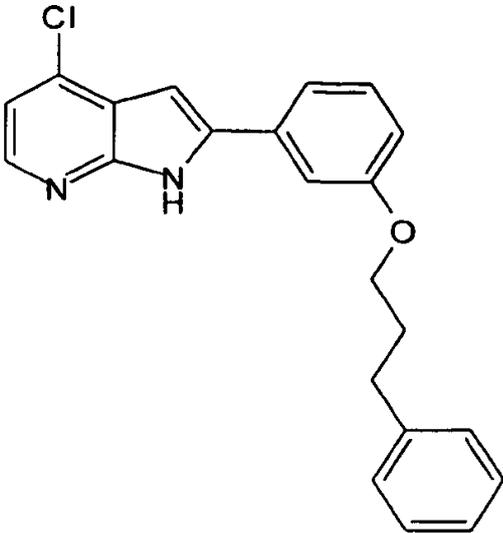
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
23	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CNCC2=C3C=NC=CN3C=C2C4=CC=C(C=C4)OCCc5ccccc5</chem>		164-165°C
24	 <chem>Fc1ccc(cc1)NCC2=C3C=NC=CN3C=C2C4=CC=C(C=C4)OCCc5ccccc5</chem>		210-211,5°C (HCl)

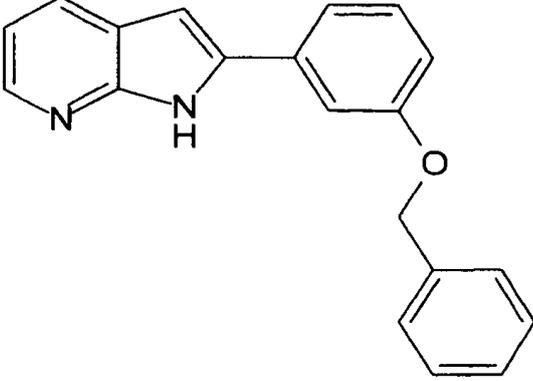
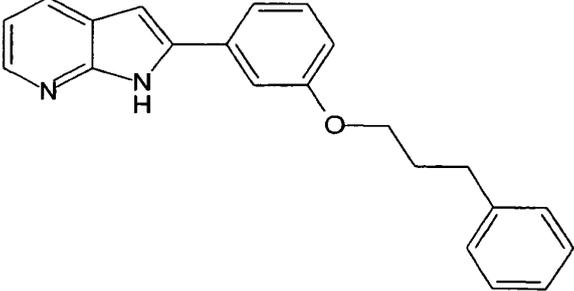
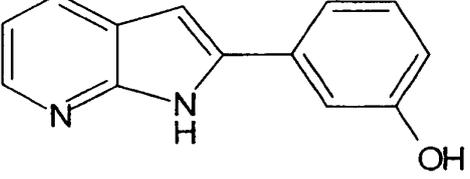
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
25	 <chem>Nc1cccnc1Nc2cnc3c2cnc3C4=CC=C(C=C4)OCCc5ccccc5</chem>		175-176 °C (HCl)
26	 <chem>Fc1ccc(Nc2cnc3c2cnc3C4=CC=C(C=C4)OCCc5ccccc5)cc1</chem>		155-156 °C (HCl)

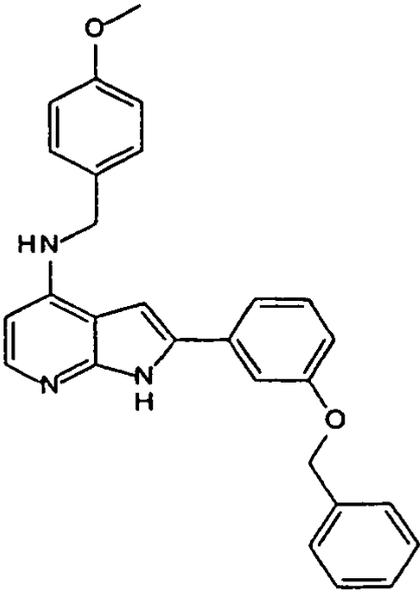
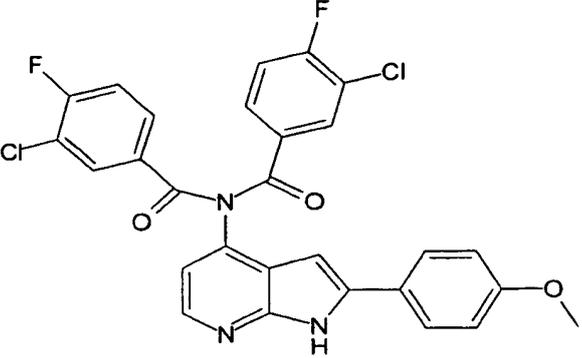
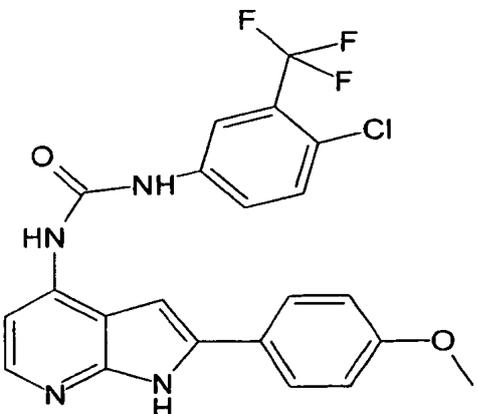
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
27	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C3=CC=C(C=C3)OCCc4ccccc4</chem>		
28	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C3=CC=C(C=C3)OCCc4ccccc4</chem>		

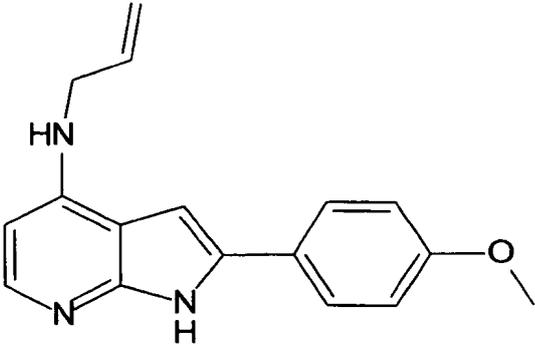
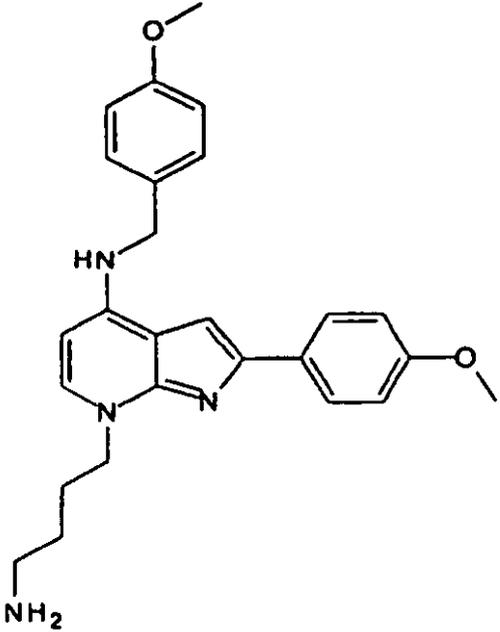
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
29			
30			128-129°C
31			210,5-211°C

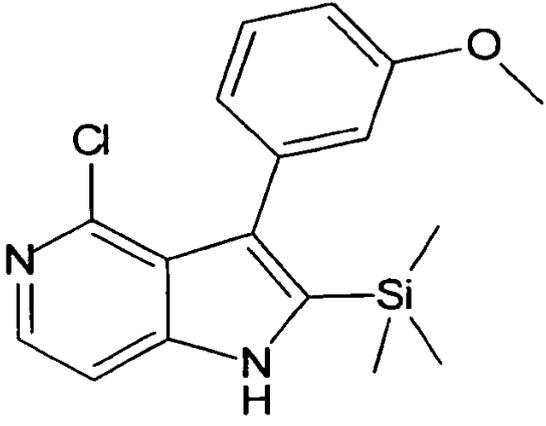
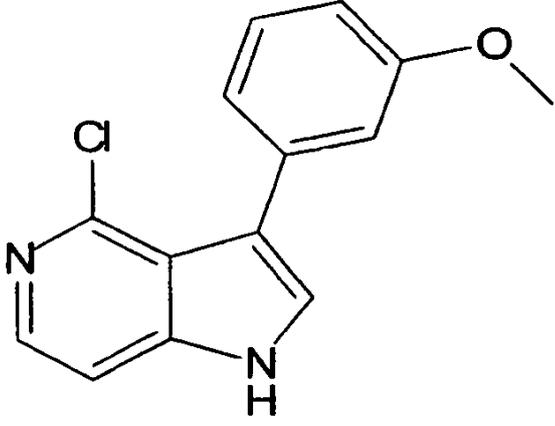
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
32			218-219°C
33			142-144°C (TFA)
34			141-142°C (TFA)

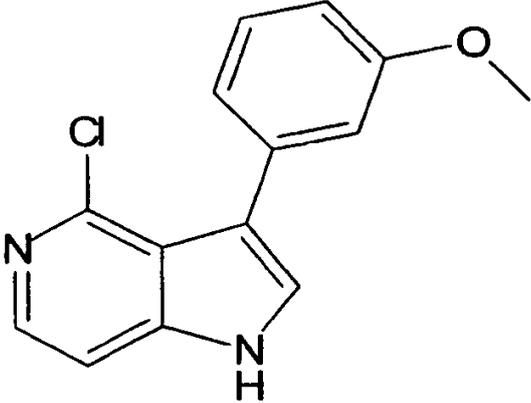
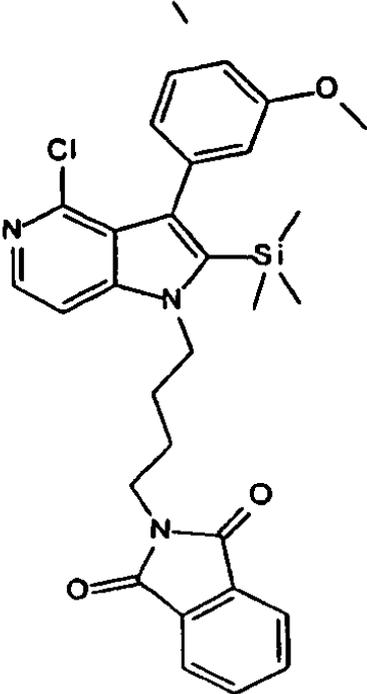
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
35			189,5-190°C (TFA)
36			127-127,5°C (TFA)

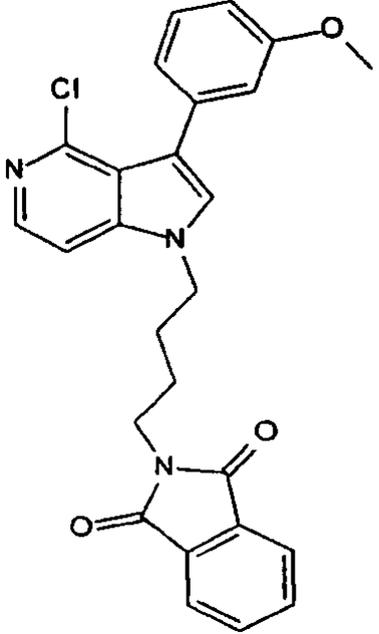
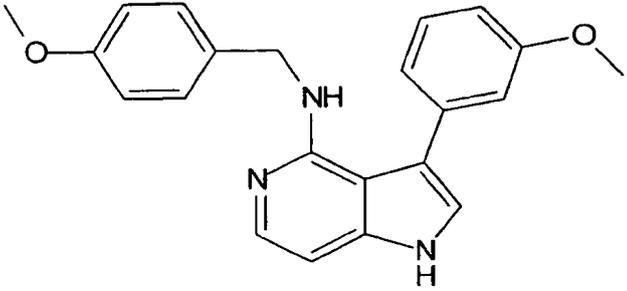
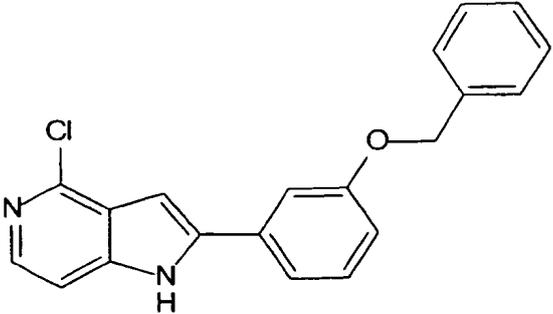
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
37	 <chem>C[Si](C)(C)c1c2c(c1)cnc2c3ccc(Cl)cn3c4ccc(OC)cc4</chem>		137°C
38	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c3c(c2)cnc3c4ccc(Cl)cn4</chem>		aceite

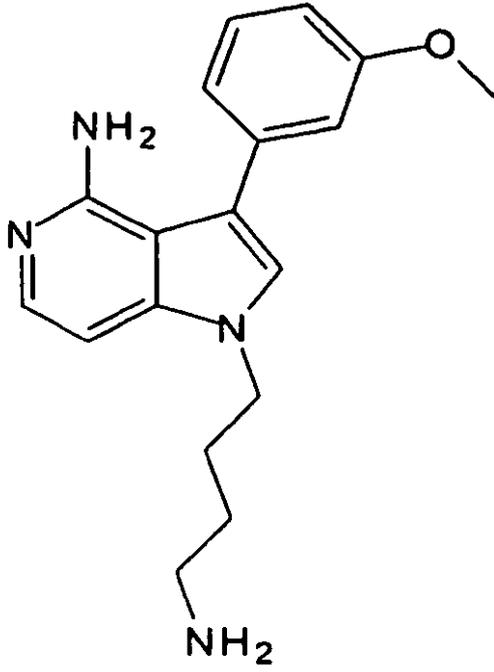
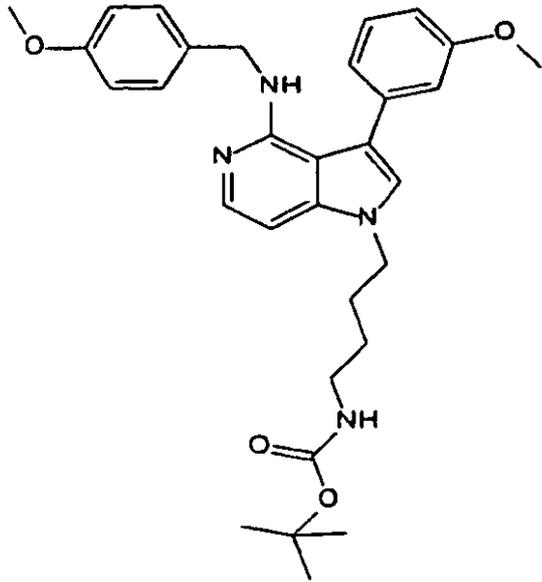
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
39	 <chem>COc1ccc(cc1)c2c3c(nc2)ccc3Cl</chem>		aceite
40	 <chem>COc1ccc(cc1)c2c3c(nc2)ccc3ClN(C)C(C)C(C)N4C(=O)c5ccccc5C4=O</chem>		183-184°C (TFA)

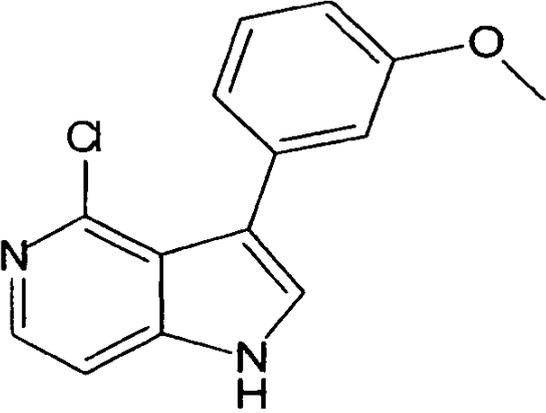
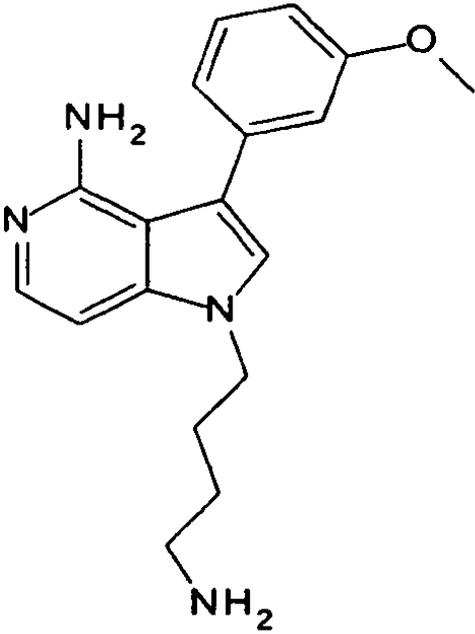
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
41			aceite
42			226-227°C (HCl)
43			aceite

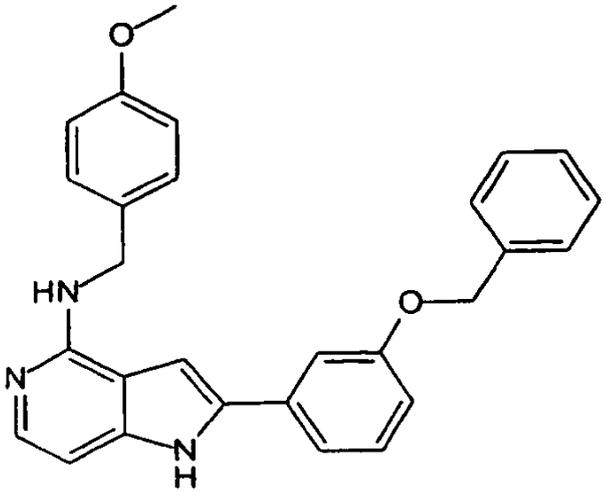
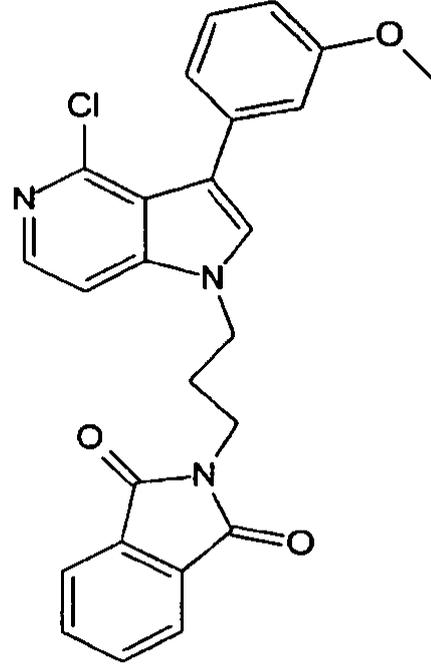
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
44	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=C3C(=CN=C3)C(=N2)CCCCN</chem>		resina
45	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCCCN1C2=C3C(=CN=C3)C(=N2)C1C4=CC=C(C=C4)OC</chem>		aceite

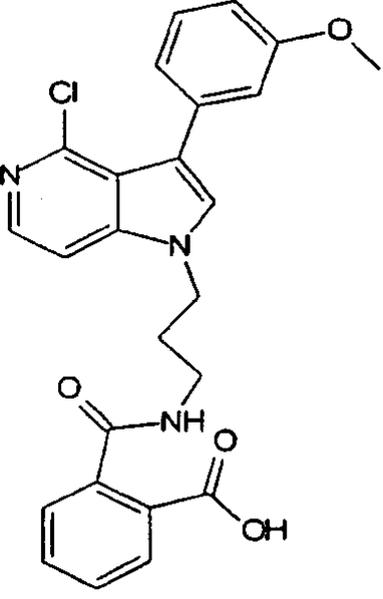
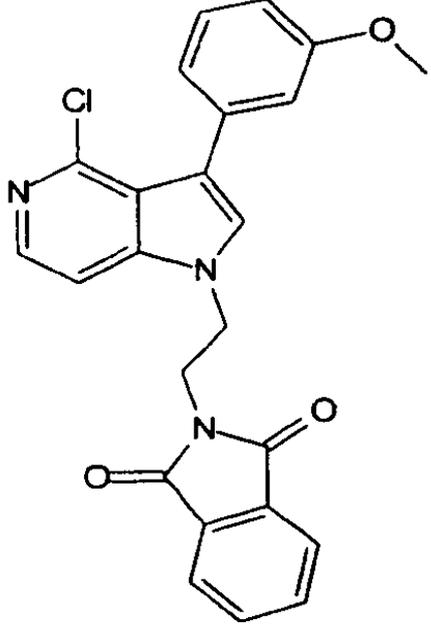
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
46	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-3-chloro-1H-indole. It features an indole ring system with a chlorine atom at the 3-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position.</p>		159,5-160°C
47	 <p>Chemical structure of 2-(4-methoxyphenyl)-N-(4-aminophenyl)-1H-indole. It features an indole ring system with an amino group at the 3-position, a 4-methoxyphenyl group at the 2-position, and a 4-aminophenyl group attached to the nitrogen atom.</p>		50°C (TFA)

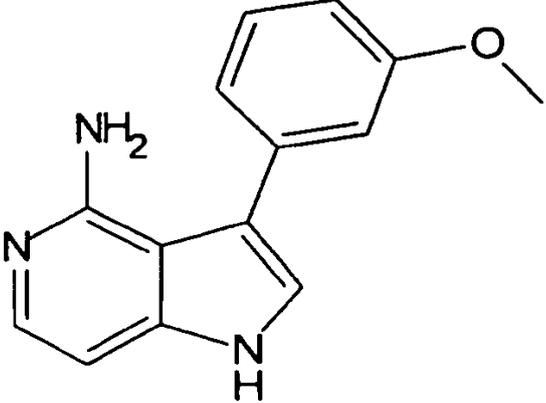
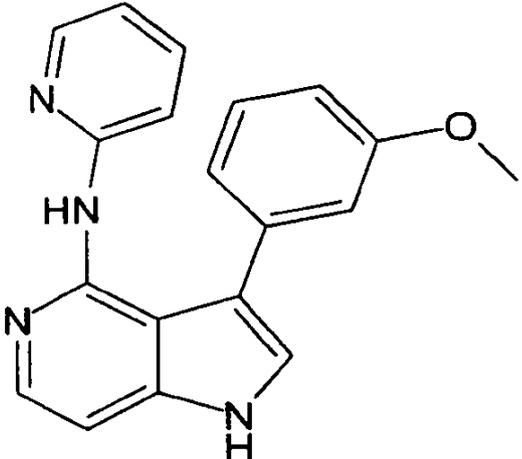
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
48	 <chem>COc1ccc(cc1)NC2=CN=C3C=C(C=C3N2)C4=CC=CC=C4OCC5=CC=CC=C5</chem>		130-131°C (TFA)
49	 <chem>COc1ccc(cc1)C2=CN=C3C=C(Cl)C=N3C2CCCC4=NC(=O)C5=CC=CC=C45=O</chem>		129-130°C (TFA)

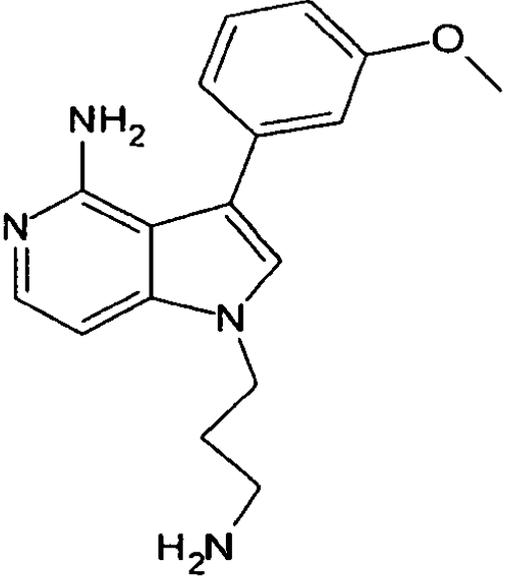
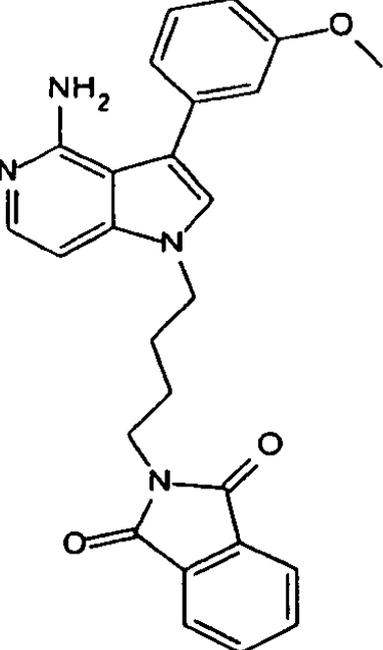
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
50	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C2C3=CC=CN3Cl)CCCN4C(=O)C(=O)C5=CC=CC=C45C(=O)O</chem>		122-124°C
51	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C2C3=CC=CN3Cl)CCCN4C(=O)C(=O)C5=CC=CC=C45C(=O)O</chem>		130°C (TFA, descomposición)

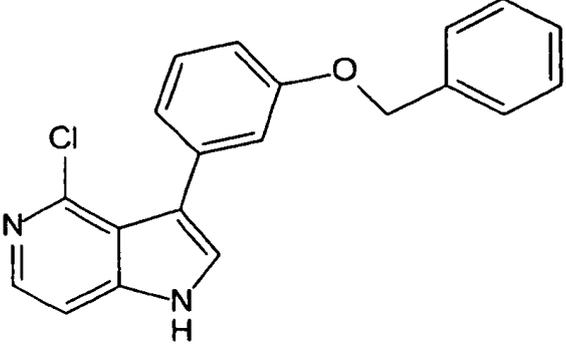
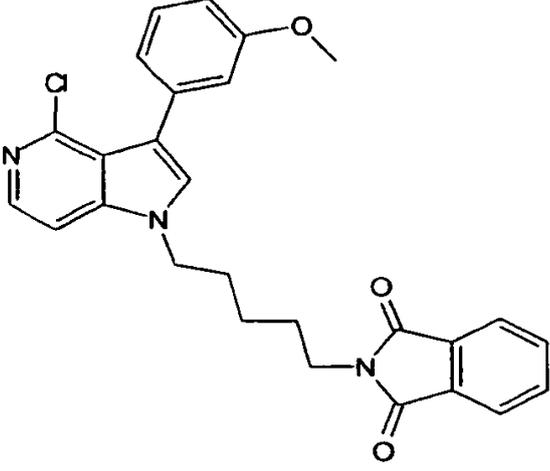
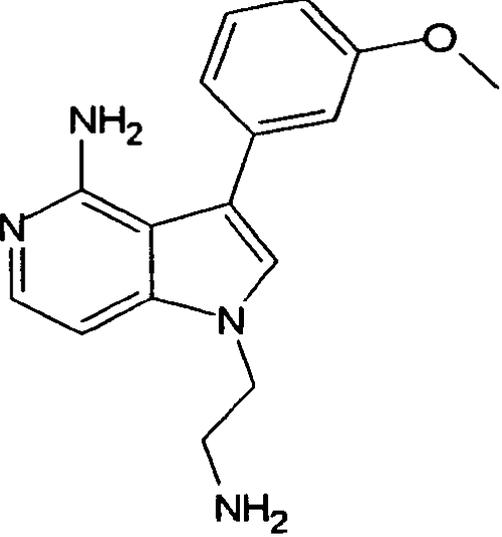
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
52	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c[nH]c3c2nc(N)c3</chem>		aceite
53	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c[nH]c3c2nc(Nc4ccncc4)c3</chem>		>299°C

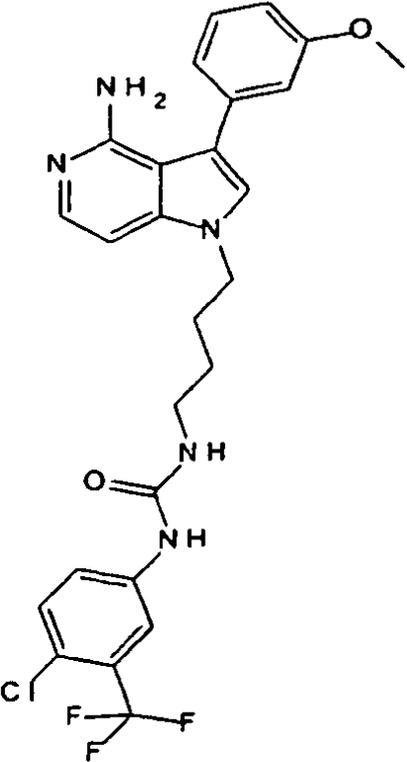
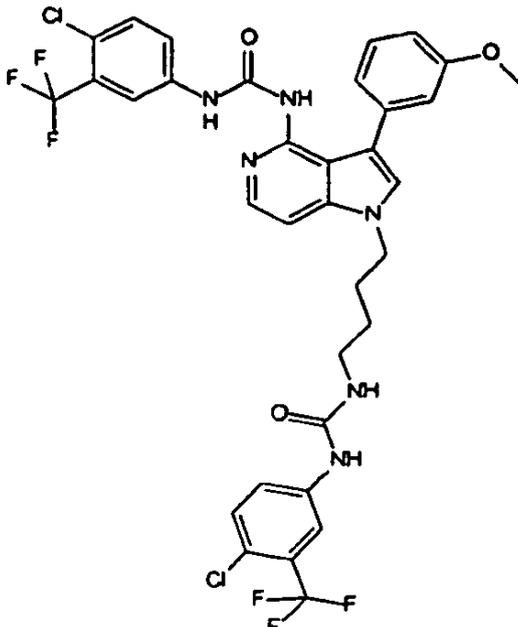
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
54	 <chem>Nc1nc2c(nc1)ncn2C3=CC=C(C=C3)OCNCCCCN</chem>		aceite
55	 <chem>Nc1nc2c(nc1)ncn2C3=CC=C(C=C3)OCNCCCCN4C(=O)c5ccccc5C4=O</chem>		188-189°C (TFA)

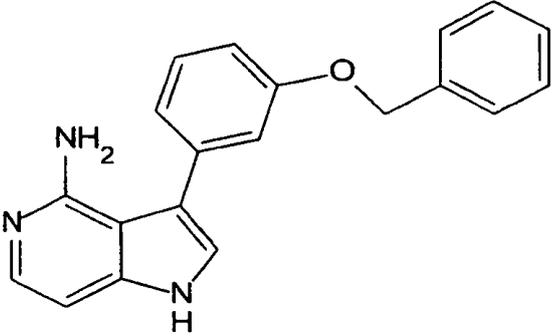
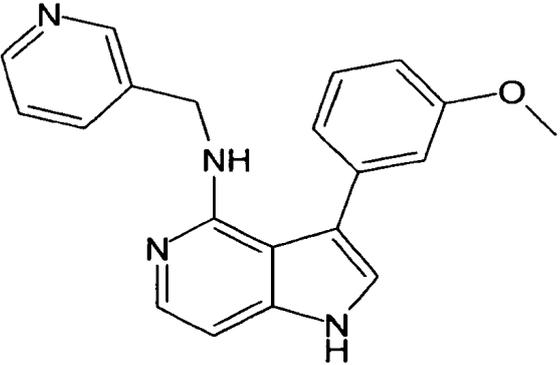
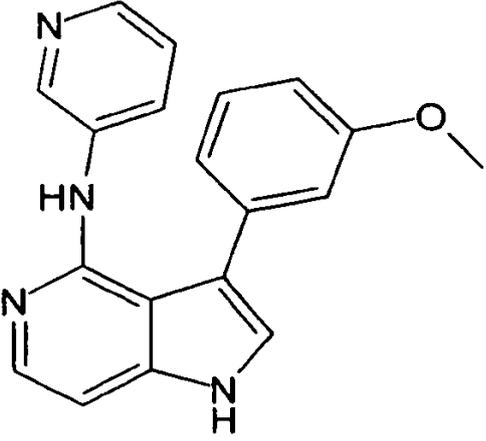
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
56	 <chem>Clc1nc2c(c1)cnc2COc3ccccc3</chem>		156-158°C
57	 <chem>COc1ccc(cc1)c2c3c(nc2)nc3CCCCN4C(=O)c5ccccc5C4=O</chem>		resina
58	 <chem>NC1=NC2=C(N1)C=NC=C2COc3ccccc3CCN</chem>		aceite

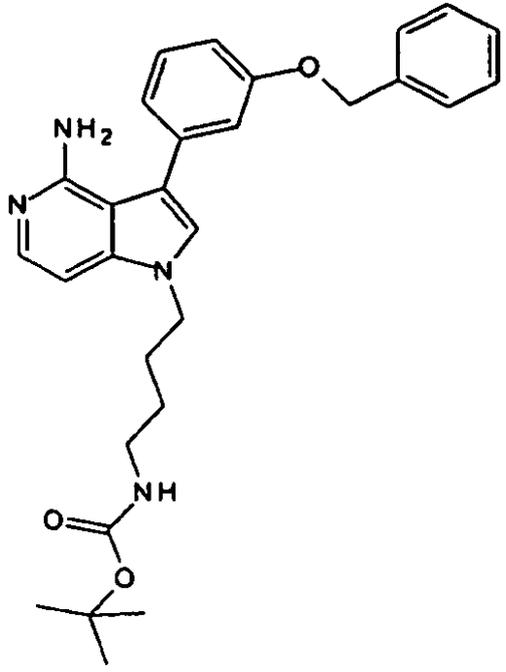
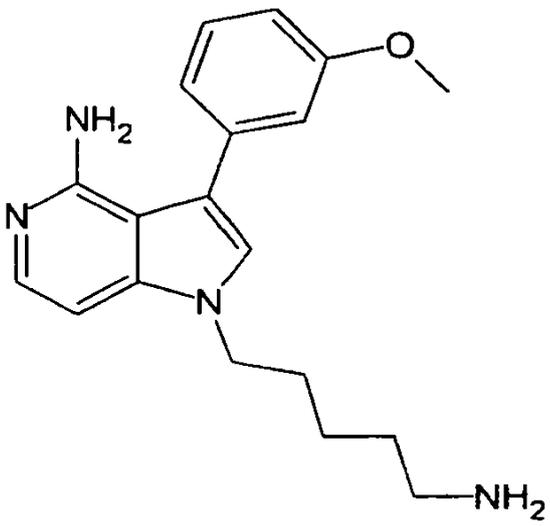
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
59			aceite
60			aceite

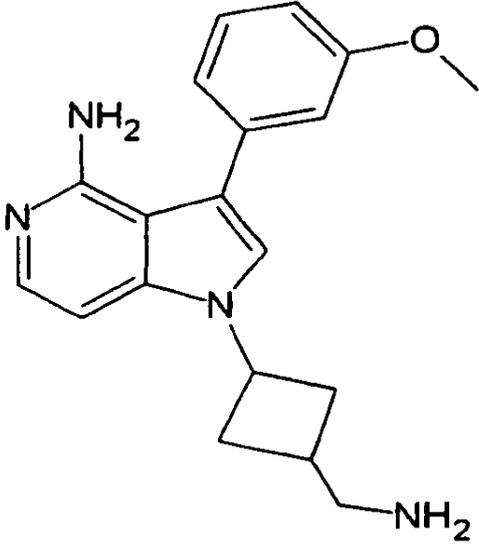
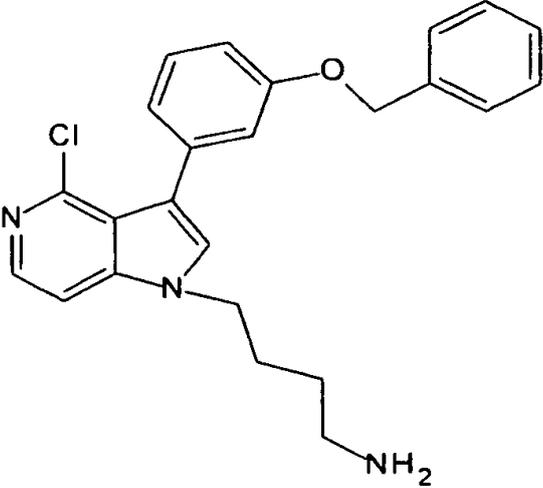
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
61			resina
62			80°C (descomposición)
63			177-178°C

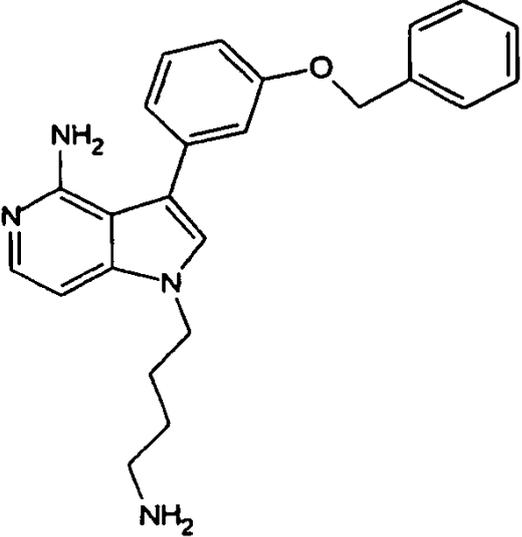
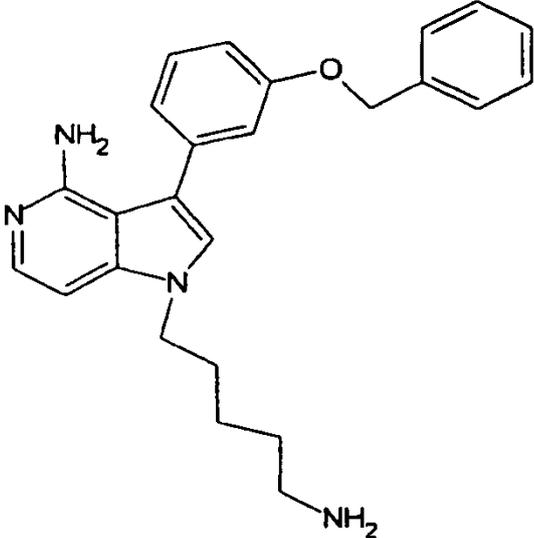
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
64	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCCc1c2c(c1)cnc2c1ccc(OCC3=CC=CC=C3)cc1</chem>		resina (TFA)
65	 <chem>CCCCNc1c2c(c1)cnc2c1ccc(OC)cc1</chem>		resina (TFA)

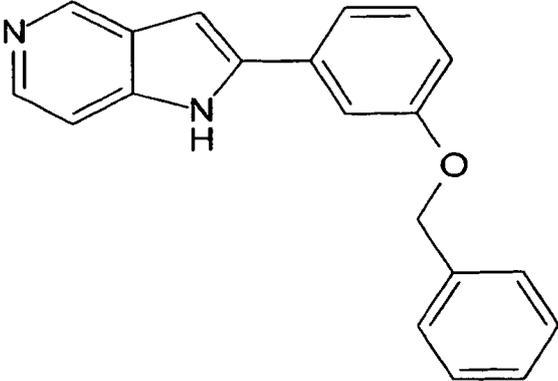
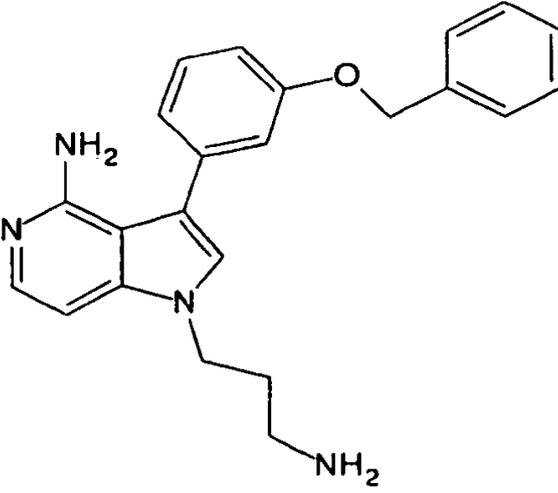
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
66	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)OCNCC4CC4</chem>		resina (TFA)
67	 <chem>NCCCCN1c2c(c1)cnc2ClC3=CC=C(C=C3)OCc4ccccc4</chem>		resina (TFA)

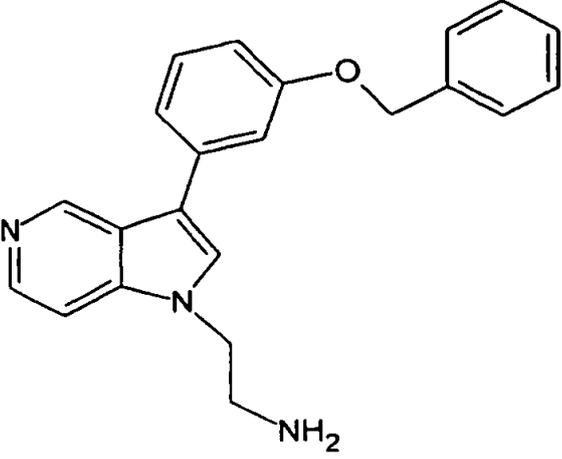
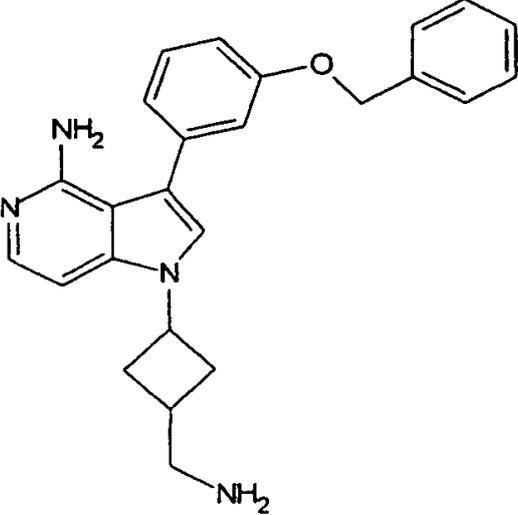
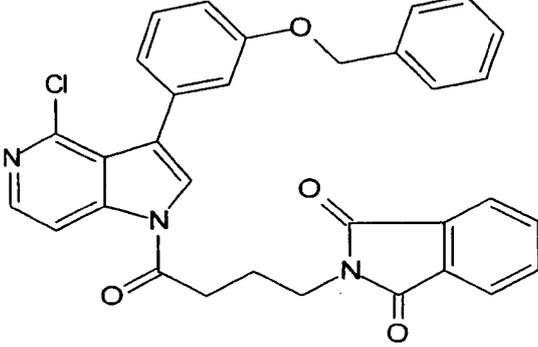
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
68	 <chem>Nc1ccn2c1cnc2C3CCCN3c4ccc(OCC5=CC=CC=C5)cc4</chem>		20 aceite
69	 <chem>Nc1ccn2c1cnc2C3CCCCCCN3c4ccc(OCC5=CC=CC=C5)cc4</chem>		5,7 75-78°C

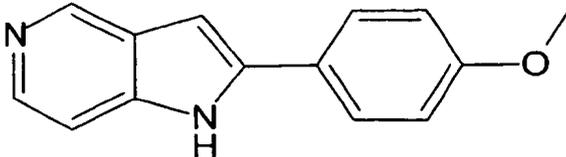
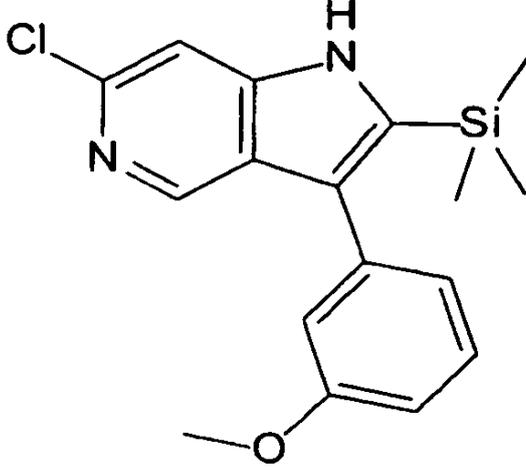
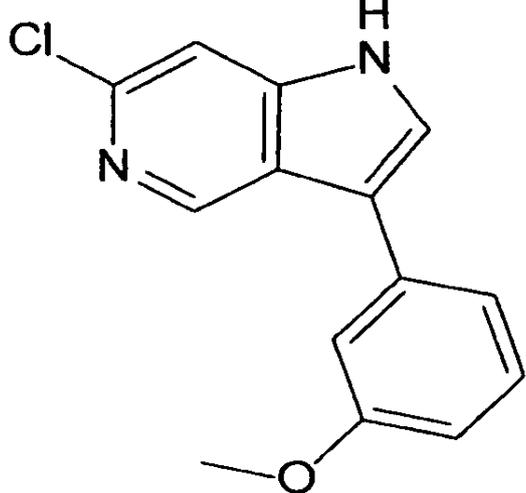
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
70	 <chem>O=C1C=CN2C=CC=CN12c1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1</chem>		168-170°C
71	 <chem>NCCCCN1C=C(N)C2=CC=CC=C2N1c1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1</chem>	4,8	aceite

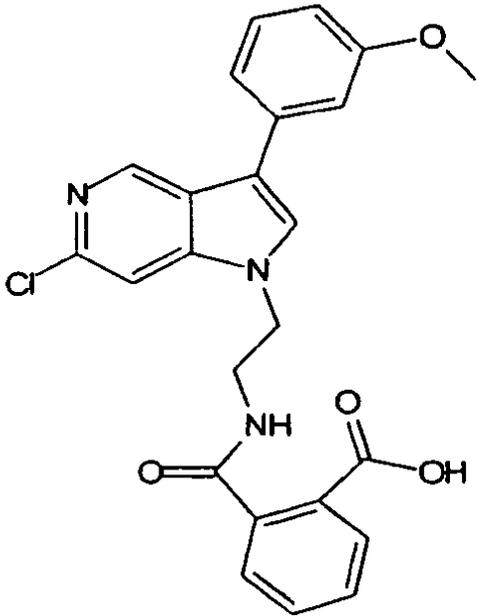
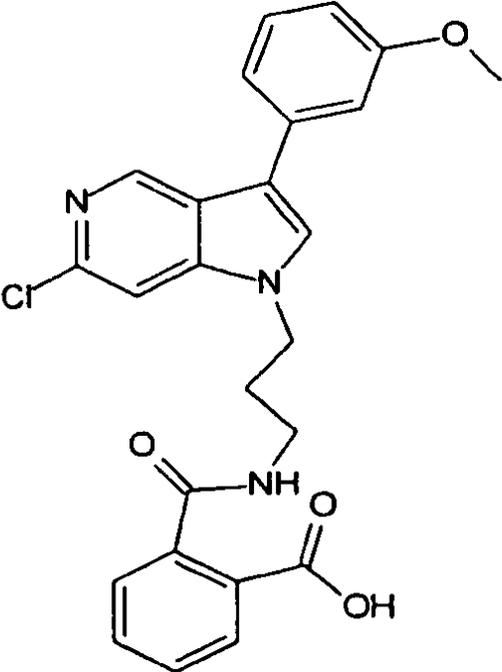
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
72	 <chem>NCCN1C=C2C=CN=C2N1c3ccc(OCC4=CC=CC=C4)cc3</chem>	25	
73	 <chem>NCC1CCN1C2=C3C=CN=C3N2c4ccc(OCC5=CC=CC=C5)cc4</chem>	0,91	
74	 <chem>O=C(CCCCN1C=C2C=CN=C2N1c3ccc(OCC4=CC=CC=C4)cc3)CCCN5C(=O)c6ccccc6C5=O</chem>		

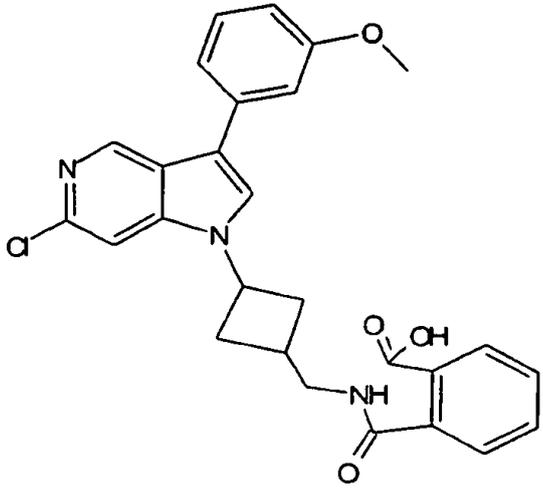
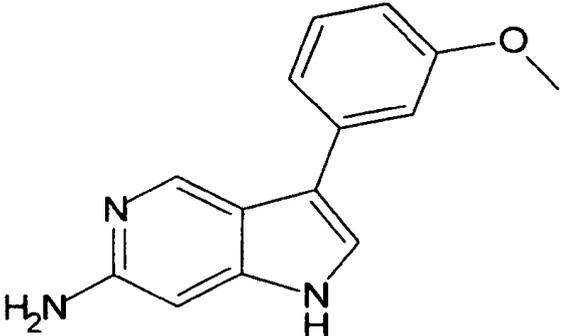
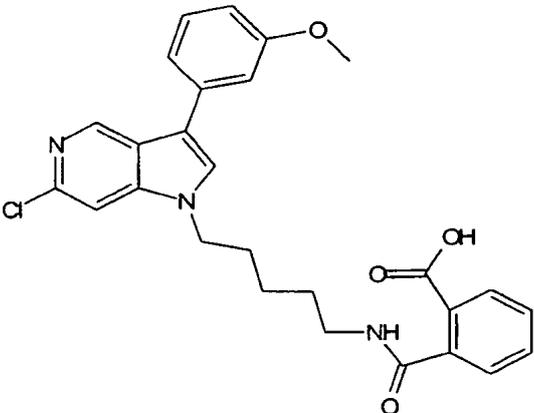
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
75	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c[nH]c3ccncc23</chem>		205-207°C
76	 <chem>C[Si](C)(C)c1c2c[nH]c3cc(Cl)nc32c4c[nH]c5cc(OC)ccc45</chem>		179-179,5°C
77	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c[nH]c3cc(Cl)nc32</chem>		211-212°C

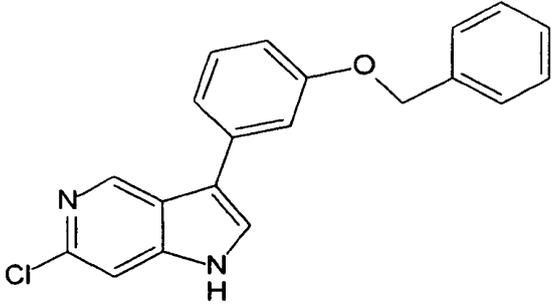
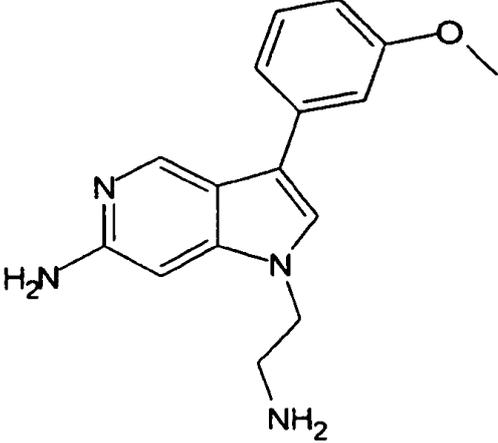
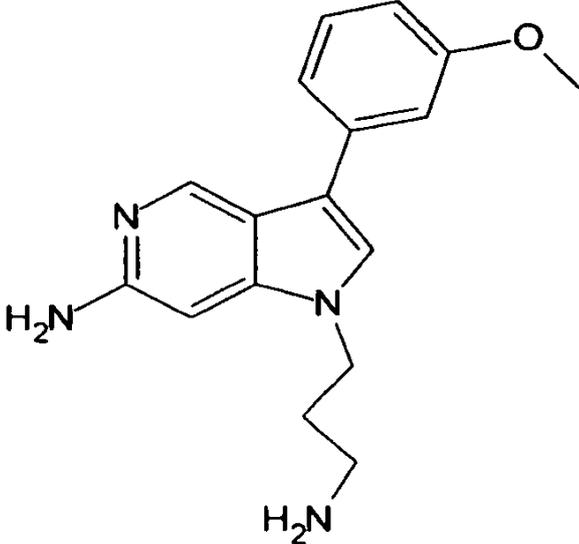
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
78	 <chem>COc1ccc(cc1)C2=Cc3c(Cl)nc4ccccc34N2CCNC(=O)c5ccccc5C(=O)O</chem>		160°C (descomposición)
79	 <chem>COc1ccc(cc1)C2=Cc3c(Cl)nc4ccccc34N2CCCNCCNC(=O)c5ccccc5C(=O)O</chem>		100-101°C

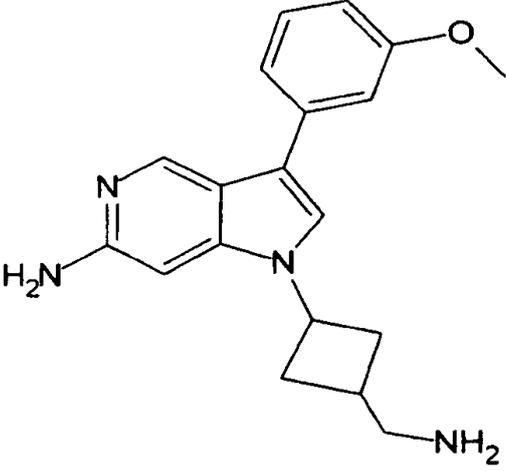
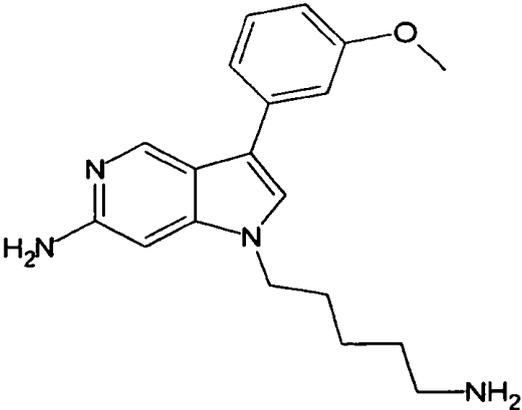
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
80			177-183°C
81			aceite
82			97-99°C

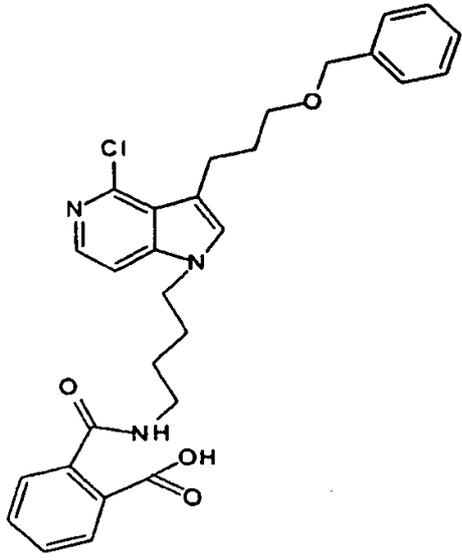
(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
83			225-228,5°C
84			resina
85			resina

(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
86	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=C3C(=CN=C3C=C2)CN4CC(C4)CN</chem>		aceite
87	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=C3C(=CN=C3C=C2)CNCCCCCCN</chem>		aceite

(continuación)

	IC50 (mM), IGF1R	Punto de fusión	
88			aceite

5 Como sales de adición de ácido se pueden utilizar sales orgánicas o inorgánicas de todos los ácidos farmacológicamente o fisiológicamente inofensivos, por ejemplo, halogenuros, especialmente, hidrocloruros o hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluolsulfonatos.

10 Por solvatos de los compuestos de la fórmula I se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos de la fórmula I que se conforman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos, como mono o dihidratos o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes como el metanol o etanol

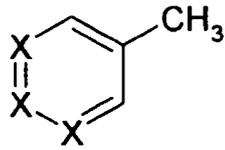
La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad del medicamento o de una sustancia activa farmacéutica que provoca una respuesta medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que, por ejemplo, es buscado o deseado por un investigador o médico.

15 Por otro lado, la expresión "cantidad de acción terapéutica" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente, que no presenta esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

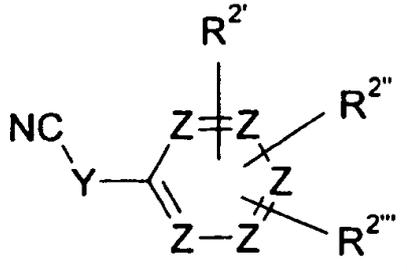
tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro de una enfermedad, un estado de una enfermedad, una dolencia, una molestia o de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o molestia. El término "cantidad de acción terapéutica" también comprende las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

20 El objeto de la invención es, también, la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De modo especialmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

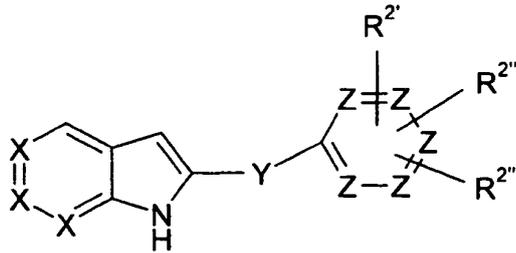
25 La presente invención comprende, además, un procedimiento para la obtención de compuestos acordes a la fórmula I, así como sus sales, derivados, profármacos, solvatos, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, caracterizado porque en un primer paso se convierte un compuesto de la fórmula XI



en donde X tiene el significado indicado, con un compuesto de la fórmula VIII

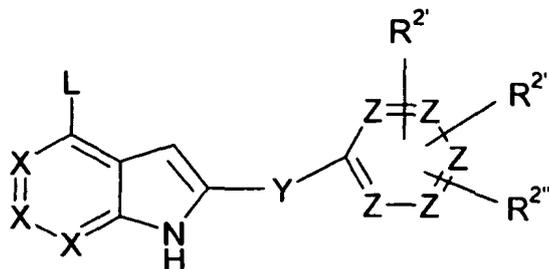


en donde Z, Y y R² tienen el significado indicado en la fórmula I, obteniendo un compuesto de la fórmula VII,



5

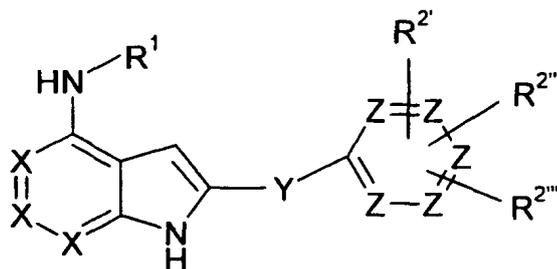
eventualmente reducido a un compuesto correspondiente 2,3-dihidro-indol, que en el siguiente paso es convertido en un compuesto de la fórmula VI



10 en donde L es un grupo saliente, por ejemplo, Cl, Br, I, meislato, tosilato, fenilsulfonato o trifluoracetato, y el compuesto de la fórmula VI luego se hace reaccionar en otro paso con un compuesto de la fórmula V

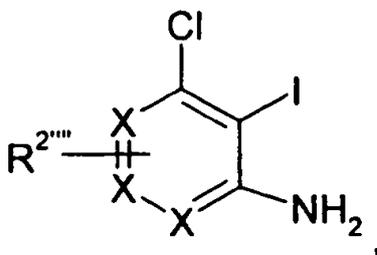
R¹-NH²,

para obtener un compuesto de la fórmula IV,

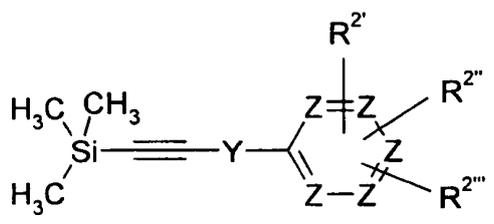


que finalmente se enlaza con un radical R^3 para obtener un compuesto de la fórmula I y eventualmente se convierte una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

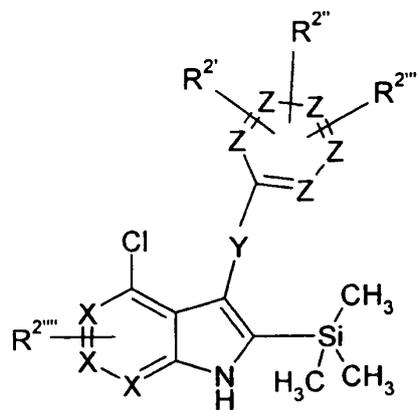
- 5 En otro procedimiento objeto de la invención para la obtención de compuestos de la fórmula I así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, se convierte en un primer paso un compuesto de la fórmula (ix)



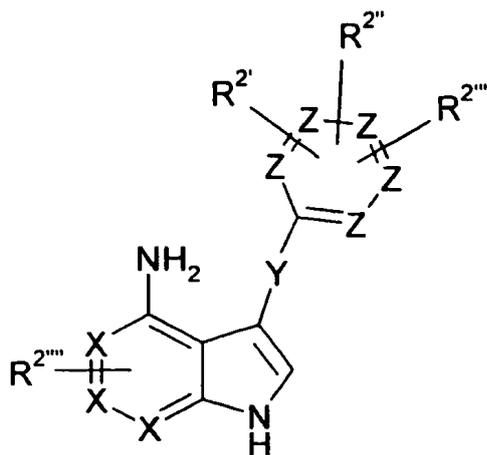
en donde X en la fórmula tienen el significado indicado en la fórmula I, con un asilsililacetileno de la fórmula (viii)



- 10 en donde Z, Y y R^2 tienen el significado indicado en la fórmula I, obteniendo un compuesto de la fórmula (vii),

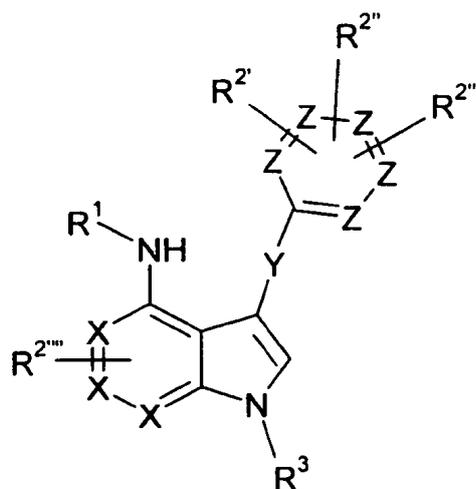


eventualmente reducido a un compuesto correspondiente 2,3-dihidro-indol, que en el siguiente paso es convertido en un compuesto de la fórmula (vi),



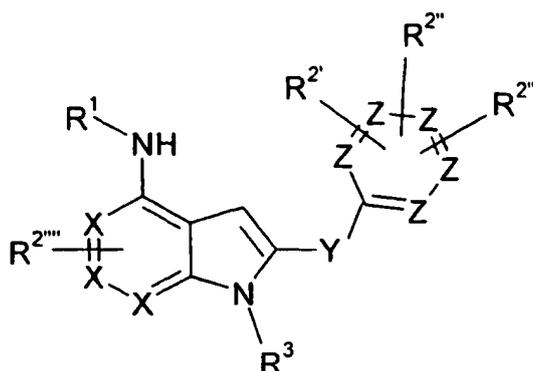
5

a la cual, si se lo desea, se puede agregar un radical R^1 y/o un radical R^3 obteniendo un compuesto de la fórmula (iii)



y, una base o un ácido de la fórmula (iii) se convierte en una de sus sales.

Si se desea obtener compuestos de la fórmula (ii) en los que los cuerpos arilo bicíclicos están enlazados en la posición 2 con el cuerpo arilo monocíclico,



5

en el primer paso se utiliza un arilactileno sin grupo sililo.

Las materias primas para ambas variantes de procedimiento en general son conocidas. Si son nuevas, pueden ser fabricadas según métodos en sí conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart).

10

Los compuestos de la fórmula I y también las materias primas para su obtención están fabricados según métodos en sí conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica) Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, Editorial Georg-Thieme, Stuttgart), a saber, en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las conversiones mencionadas. A su vez, también se pueden utilizar variantes conocidas no mencionadas en mayor detalle aquí.

15

Los aza-heterociclos de la fórmula I se pueden obtener, preferentemente, procediendo del siguiente modo:

a) un compuesto de la fórmula IX se dispone de modo análogo a Davis et al. (Tetrahedron 1992, 48 (5), 939 - 952) a una temperatura baja en un disolvente inerte. Posteriormente se agrega un compuesto de la fórmula VIII y se agita la mezcla de reacción. Tras finalizar la reacción, la mezcla es purificada y el producto es aislado en forma de sustancia sólida, preferentemente, cristalina. A este paso le puede suceder, a elección la reducción del derivado aza-indol obtenido según métodos conocidos (por ejemplo, por hidrogenación selectiva) hasta obtener un derivado de 2,3-dihidroindol.

20

b) el producto de reacción del paso (a) es provisto, de manera análoga a Chou et al. (J. Phys. Chem. A 2003, 107, 1459 - 1471) es decir, en la posición 4 del cuerpo indol, de un grupo inicial (por ejemplo, Cl).

c) el producto de reacción del paso (b) se hace reaccionar a temperatura elevada con una amina de la fórmula V. El producto de dicha reacción, el aza-heterociclo de la fórmula I, es purificado y separado de la mezcla de reacción.

5 Acorde a la variante de procedimiento alternativa (véase más arriba) un compuesto de la fórmula (vii) se obtiene convirtiendo un compuesto de la fórmula (ix) con un compuesto de la fórmula (viii), según Larock (J. Am. Chem. Soc. 113:6689, 1991) a una temperatura elevada, en un disolvente inerte y bajo atmósfera inerte, en donde el enlace entre el cuerpo arilo bicíclico y monocíclico puede ser controlado pro la presencia o ausencia del grupo sililo en el compuesto de la fórmula (viii).

10 La otra conversión se lleva a cabo correspondientemente con el paso (c).

Las conversiones descritas se lleva a cabo, en general, en un disolvente inerte. Como disolventes inertes para las conversiones descritas son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benzol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres, como etilenglicol monometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicol dimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren los sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO).

20 La cantidad del disolvente no es crítica, se pueden agregar preferentemente 5 g a 500 g de disolvente por cada gramo del producto a obtener.

En general se trabaja a una presión de 1 a 200 bar, preferentemente, sin embargo, a presión normal.

La temperatura de reacción para las conversiones descritas se encuentra, según las condiciones utilizadas, entre aproximadamente -10 y 200 °C, normalmente entre -5 y 100 °C, preferentemente, entre 0 y 80 °C.

25 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y varios días, preferentemente, en el rango de varias horas.

La reacción también puede ser realizada en fase heterogenea, en donde, preferentemente, se utilizan una fase acuosa y una fase benzol o tolueno. En este caso se puede utilizar un catalizador de transferencia de fases, como, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio y, eventualmente, un catalizador de acilación, por ejemplo, dimetilaminopiridina.

Una base de la fórmula I puede ser convertida, con un ácido, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para dicha conversión son adecuados los ácidos que producen sales fisiológicamente inocuas. Pueden utilizarse ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácidos de hidrógeno halogenado, como ácido de cloruro de hidrógeno o ácido de bromuro de hidrógeno, ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, además, ácidos orgánicos, especialmente, ácidos carbónicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos de una o múltiples bases, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilsuccínico, ácido masónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido lactico, ácido dextrotartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido citrónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etano sulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2- hidroxietanosulfónico, ácido benzol sulfónico, ácido p-toluolsulfónico, ácido mono y disulfónico de naftalina y ácido sulfúrico láurico.

En el caso de que se lo desee, las bases libres de la fórmula I pueden ser liberadas de sus sales a través del tratamiento con bases fuertes, como hidóxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, siempre que no existan otros grupos ácidos en la molécula.

45 Los compuestos de la fórmula I también pueden ser obtenidos, además, liberándolos de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o de hidrogenólisis.

Las materias primas preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o múltiples grupos amino y/o hidroxil presentan grupos amino y/o hidroxil correspondientes protectores, preferentemente, aquellos que en lugar de un átomo de H, unido a un átomo de N, portan un grupo amino protector, especialmente, aquellos que en lugar de un grupo HN portan un grupo R'-N, en donde R' es un grupo amino protector, y/o aquellos que en lugar de un átomo H de un grupo hidroxil portan un grupo protector hidroxil, por ejemplo, aquellos que

corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo -COOH- portan un grupo -COOR", en donde R" es un grupo hidroxil protector.

Las materias primas preferidas también son derivados del oxadiazol que pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos amida.

- 5 También pueden encontrarse, en la molécula de la materia prima, múltiples grupos amino o hidroxil protectores iguales o diferentes. En el caso de que los grupos protectores sean diferentes entre sí, en muchos casos pueden ser disociados de manera selectiva.

La expresión "grupo protector amino" es muy conocida y se refiere a grupos adecuados para proteger (para bloquear) un grupo amino de conversiones químicas pero que se pueden eliminar de manera sencilla después de llevar a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Los grupos típicos son, especialmente, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o alquilarilo insustituídos o sustituidos. Dado que los grupos amino protectores son extraídos de la reacción deseada (o de la secuencia de reacción), por lo demás, su tipo y tamaño no son críticos; pero se prefieren aquellos con 1 a 20, especialmente, 1 a 8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" se debe comprender en el sentido más amplio en el marco del presente procedimiento. Comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterociclos, así como, especialmente, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, sobre todo, aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como feniloacetilo; arilo como benzoilo o toluilo; arilooxialcanilo como POA; alcoxicarbonilo como methoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-trichloroetoxycarbonilo, BOC (terc.-butiloxicarbonilo), 2-iodoetoxycarbonilo; arilooxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoilo"), 4-metoxibenzilooxycarbonilo, FMOC; arilosulfonilo como Mtr. Los grupos amino preferidos son BOC y Mtr, además, CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

Asimismo, se pueden acilar los grupos amino libres de manera usual, con un cloruro o anhídrido ácido, o alquilarlos con un halogenuro de alquilo insustituído o sustituido, convenientemente, en un disolvente inerte, como diclorometano o THF y /o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30 °.

La expresión "grupo protector hidroxil" también es muy conocida y se refiere a grupos adecuados para proteger un grupo hidroxil de conversiones químicas que, sin embargo, se pueden eliminar de manera sencilla después de llevar a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Lo habitual de dichos grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo insustituídos o sustituidos mencionados, además, también los grupos alquilo. El tipo y tamaño de los grupos hidroxil protectores no son críticos; ya que son extraídos de la reacción química deseada, o de la consecuencia de reacción, pero se prefieren los grupos con 1-20, especialmente, 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos hidroxil protectores son, entre otros, bencilo, 4.-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluolsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, asimismo, se prefieren especialmente el bencilo y el terc.-butilo.

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, convenientemente y según el grupo protector utilizado, por ejemplo, con ácidos fuertes, con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesaria. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, los orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres, como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Asimismo, se pueden utilizar mezclas de los disolventes mencionados. El TFA se utiliza, preferentemente, en exceso, sin adición de otro disolvente, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se hallan, convenientemente, entre, aproximadamente, 0 y 50 °C, preferentemente, se trabaja entre 15 y 30 °C(temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, y Mtr pueden ser disociados preferentemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano o con, aproximadamente, 3 a 5n de HCl en dioxano, a 15-30 °C, el grupo FMOC, con una solución al 5 a 50 %, aproximadamente, de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C

Los grupos protectores de separación hidrogenolítica (por ejemplo, CBZ o bencilo o la liberación de grupos amido de su derivado de oxadiazol), pueden ser disociados, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, de un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente, sobre un portador como el carbón). Como disolventes son adecuados los mencionados, especialmente, por ejemplo, los alcoholes como metanol o etanol o amidas, como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre, aproximadamente, 0 y 100° y a presiones de entre, aproximadamente, 1 y 200 bar, preferentemente, a 20-30° y a 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra correctamente, por ejemplo, en Pd/C en metanol al 5 a 10 % o con formiato de aluminio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF, a 20-30°.

Los ésteres pueden ser saponificados, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas de entre 0 y 100 °C.

Otros métodos para extraer grupos protectores se describen, por ejemplo, en Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons (1999).

5 Debido a su estructura molecular, los compuestos de la fórmula I pueden ser quirales y, por ello, se pueden presentar en diferentes formas enantiomeras. Se pueden encontrar en forma racémica o en forma ópticamente activa.

10 Dado que se puede diferenciar la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso ya los productos intermedios, en compuestos enantiómeros, pueden ser separados mediante medidas químicas, bioquímicas o físicas conocidas por el especialista, o ser utilizados como tales en la síntesis.

Mediante los pasos de procesamiento usuales, por ejemplo, la adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción, pueden obtenerse los compuestos de la fórmula I tras eliminar el disolvente. Puede ser ventajoso agregar una destilación o cristalización para una posterior purificación del producto.

15 Son otro objeto de la invención los medicamentos que contienen, al menos, un compuesto acorde a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones. Una preparación farmacéutica acorde a la invención puede contener, además, otros excipientes y/o coadyuvantes así como, eventualmente, una o múltiples sustancias de acción medicinal.

20 También es objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de medicamentos, caracterizado porque un compuesto acorde a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones se lleva a una forma de dosificación adecuada mediante un excipiente y/o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido.

El objeto de la invención es, asimismo, un set (kit) conformado por paquetes separados de

25 a) una cantidad efectiva de un compuesto y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y

b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

30 El set contiene recipientes adecuados, como cajitas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las cuales se encuentra una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa medicinal, disuelta o en forma liofilizada.

35 Los medicamentos pueden ser suministrados en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente, 1 mg a 700 mg, de modo especialmente preferido, 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad por tratar, la vía de suministro y la edad, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como indicado anteriormente, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Además, dichos medicamentos pueden obtenerse con un procedimiento conocido en el sector farmacéutico.

40 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la vía de suministro adecuada deseada, por ejemplo, a la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichos medicamentos pueden ser obtenidos con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con el o los coadyuvantes y/o excipientes.

45 Los medicamentos adaptados al suministro oral pueden ser suministrados en unidades separadas, por ejemplo, en cápsulas o pastillas; en polvo o en granulado; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comidas espumantes; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite.

Por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo se puede combinar con un portador inerte, oral, no tóxico y farmacológicamente inocuo, por ejemplo, etanol, glicerina, agua o similar. El polvo se obtiene mezclando el compuesto, triturando hasta alcanzar un tamaño fino adecuado, con un portador farmacéutico, triturado de manera similar, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible,

como el almidón o la manita. También se puede agregar un saborizante, conservantes, agentes de dispersión y colorantes.

Las cápsulas se fabrican obteniendo una mezcla en polvo como la descrita anteriormente y rellenando con ella cápsulas de gelatina moldeadas. A la mezcla en polvo se le puede agregar, antes del proceso de llenado, lubricantes y deslizantes, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Un agente efervescente o solubilizador, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o de potasio, también pueden ser agregados para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta.

Además, en el caso de que así se desee o cuando sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla sustancias aglutinantes, lubricantes y efervescentes así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran el almidón, gelatina, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, por ejemplo, acacia, traganto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, entre otros. Entre los agente efervescentes se encuentran, sin limitarnos a ello, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, fabricando una mezcla en polvo, granulando o secando por prensado, agregando un lubricante y un agente efervescente y prensando todo hasta obtener comprimidos. Una mezcla en polvo se obtiene mezclando un compuesto reducido de manera adecuada con un disolvente o una base, como se ha descrito anteriormente y, eventualmente, con una sustancia aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con una sustancia aglutinante, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de polímeros o de celulosa y prensándola por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo se puede pasar por una máquina pastilladora, en la cual se forman trozos de forma irregular que son rotos para obtener granulados. Los granulados pueden ser engrasados mediante la adición de ácido esteárico, una sal esteárica, talco o aceite mineral, para evitar la adherencia en los moldes de pastillas. La mezcla engrasada es prensada luego formando pastillas. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser combinados con una sustancia soporte de corriente libre, inerte, y luego son prensados directamente formando pastillas, sin pasar por los pasos de granulado o prensado en seco. Puede presentar una capa de protección transparente o no transparente, que consiste en un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. A dichos revestimientos se les pueden agregar colorantes para poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden ser obtenidos en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad determinada presente una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden obtener disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo, alcoholes estearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, o similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral también pueden ser incorporadas, eventualmente, en microcápsulas. La formulación también se puede obtener prolongando o retardando la liberación, por ejemplo, revistiendo o incorporando el material particular en polímeros, ceras, o similares.

Los compuestos acordes a la invención así como sus sales y solvatos también pueden suministrarse en forma de sistemas de suministro con liposomas, por ejemplo, vehículos unilamelares pequeños, vehículos unilamelares grandes y vehículos multilamelares. Los liposomas pueden ser formados por diferentes fosfolípidos, por ejemplo, colesteroína, estearilamina o fosfatodilcolinas.

Los compuestos acordes a la invención y sus sales y solvatos también pueden ser suministrados utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden ser acoplados a polímeros solubles como soportes adecuados de medicamentos. Tales polímeros pueden ser polivinilpirrolidona, copolímero de Pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilpartamida o polilisina de ácido de polietileno, sustituida con radicales de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables, adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliactalos, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden suministrarse como parche independiente, con un contacto estrecho con la epidermis del receptor. De este modo se puede suministrar, por

ejemplo, la sustancia activa del parche mediante iontoforesis, como se describe en líneas generales en *Pharmaceutical Research (Investigación farmacéutica)*, 3(6), 318, 1986.

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

5 Para el tratamiento del ojo, o de otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, como pomada o crema tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede aplicarse con una base de crema parafínica o que se puede mezclar con agua. De modo alternativo, la sustancia activa puede ser formulada con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la aplicación tópica en el ojo se encuentran las gotas para los ojos, en las cuales la sustancia activa está disuelta o suspendida en un portador adecuado, especialmente, en un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica comprenden pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden ser suministradas en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia de soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partículas en el rango de, por ejemplo, 20-500 micrómetros, suministrado del mismo modo que el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de la sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la administración por inhalación comprenden polvillos o nieblas de partículas finas que pueden ser obtenidas mediante diferentes tipos de dosificadores bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser aplicadas en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

30 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral se encuentran las soluciones inyectables estériles acuosas u no acuosas, los antioxidantes, búferes, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se isotoniza en contacto con la sangre del receptor a tratar; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes suspensores y espesantes. Las formulaciones pueden ser suministradas en recipientes de dosis única o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas y botellitas selladas, y almacenadas en estado secado en frío (liofilizado), de modo que para la inyección sólo sea necesario agregar el líquido portante, por ejemplo, agua, momentos antes del uso. Las soluciones para inyección y suspensiones obtenidas acorde a la receta pueden ser obtenidas a partir de polvos, granulados y pastillas estériles.

35 Se entiende que las formulaciones pueden contener, además de los componentes mencionados, otros medios usuales en el área de la especialidad, en lo que respecta al tipo respectivo de formulación; por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, inclusive, por ejemplo, de la edad y del peso del receptor, del estado preciso de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su grado de complejidad, la composición de la formulación, así como de la vía de administración, y es determinada, finalmente, por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento de las afecciones acordes a la invención se encuentra, en general, en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, especialmente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Es decir, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día se hallaría, usualmente, entre 70 y 700 mg, asimismo, esta cantidad puede ser administrada en una dosis única por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total por día sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato puede ser determinada como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención en sí.

50 Los compuestos acordes a la invención muestran, preferentemente, una actividad biológica ventajosa que puede ser comprobada fácilmente en análisis basados en enzimas. En análisis de ese tipo, basados en enzimas, los compuestos acordes a la invención muestran y provocan, preferentemente, un efecto inhibitorio, que usualmente es

documentado por valores IC_{50} en un área adecuada, preferentemente, en el área macromolecular y, preferentemente, en el área nanomolar.

5 Son por ello objeto de la presente invención los compuestos acordes a la invención como efectores, preferentemente, inhibidores de los recorridos de señales descritos. Son un objeto especialmente preferido de la invención, por ello, los compuestos como activadores de tirosina quinasas, preferentemente, como inhibidores de tirosina quinasas receptoras, especialmente, de la subfamilia de la insulina, entre las que se hallan INS-R, IGF-IR y IR-R. A su vez, los compuestos acordes a la invención demuestran un efecto especialmente bueno en la inhibición de las tirosina quinasas receptoras IGF-1R.

10 Como ya hemos comentado, estos recorridos de señales influenciados por los compuestos acordes a la invención son relevantes para diferentes afecciones. Correspondientemente, los compuestos acordes a la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones dependientes de los denominados recorridos de señales, a través de la interacción con uno o múltiples recorridos de señales mencionados.

15 Otro objeto de la presente invención es por ello la utilización de compuestos acordes a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente, aquellas enfermedades provocadas, transmitidas o propagadas por quinasas y /o transducción de señales mediada por quinasas. Son preferidas, en este caso, las tirosina quinasas seleccionadas del conjunto de las tirosina quinasas receptoras. De modo especialmente preferido se trata de IGF-1R.

20 Los presentes compuestos además son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, especialmente, para seres humanos, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la tirosina quinasa. La expresión "enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina quinasa" hace referencia a los estados patológicos dependientes de la actividad de una o múltiples tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas, la proliferación, adhesión, y migración y diferenciación. Entre estas enfermedades asociadas a la actividad de la
25 tirosina quinasas se encuentran el cáncer, el crecimiento tumoral, la arterioesclerosis, la retinopatía diabética y enfermedades inflamatorias.

Usualmente, las afecciones descritas aquí son clasificadas en dos grupos, las afecciones hiperproliferativas y las no hiperproliferativas. En este contexto, la psoriasis, artritis, inflamaciones, endometriosis, queloides, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inmunodeficientes
30 son consideradas enfermedades no cancerígenas, de las cuales la artritis, la inflamación, las enfermedades inmunológicas, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades inmunodeficientes usualmente se consideran afecciones no hiperproliferativas.

En este contexto, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio pavimentoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroidea, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda se consideran afecciones cancerígenas que usualmente son consideradas afecciones hiperproliferativas. Sobre todo el crecimiento celular cancerígeno y, especialmente, el crecimiento celular cancerígeno transmitido por IGF-1R es una afección que representa el objeto de la presente invención.
35

Es por ello objeto de la presente invención, la utilización de compuestos acordes a la invención para la obtención de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones mencionadas y también un procedimiento para el tratamiento de las afecciones mencionadas que comprende la administración de uno o múltiples compuestos acordes a la invención, a un paciente con la necesidad de dicha administración.
40

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente, humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, asimismo, facilitan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.
45

La susceptibilidad de una célula determinada ante el tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede ser determinada mediante pruebas in vitro. Habitualmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto acorde a la invención, con diferentes concentraciones, durante un periodo de tiempo suficiente para permitirle a los agentes activos inducir la muerte celular o inhibir la migración, generalmente, entre alrededor de una hora y una semana. Para la prueba in vitro se pueden utilizar células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células vivas que quedan tras el tratamiento.
50

La dosis varía dependiendo de los compuestos específicos utilizados, la afección específica, el estado del paciente, etc. Habitualmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir notablemente la población celular indeseada en

el tejido diana, manteniendo la capacidad vital del paciente. El tratamiento en general se prolonga hasta alcanzar una reducción considerable, por ejemplo, al menos, aproximadamente, un 50 % de reducción de la carga celular específica y puede prolongarse hasta que prácticamente no se encuentren células indeseadas en el cuerpo.

5 Para la identificación de inhibidores de la quinasa se cuenta con diferentes sistemas de análisis. En el análisis de proximidad del centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el análisis Flash Plate se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. Si existe una relación inhibitoria no se puede comprobar ninguna señal radioactiva o una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y la tecnología de polarización fluorescente (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 191-214, 2002).

Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El fosfo-AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J. 366:977-981, 2002).

15 Existen muchas enfermedades acompañadas por una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis) y estados de enfermedad. Las afecciones y estados de enfermedades que pueden ser tratados, inhibidos o mitigados con los compuestos acordes a la invención comprenden las siguientes afecciones y estados de enfermedad sin embargo no se limitan a ellos. Los compuestos acordes a la invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una serie de afecciones y estados de enfermedad en los cuales se presenta la proliferación y/o migración de células de músculos lisos y/o células de inflamación en la íntima de un vaso, resultando en una circulación restringida de este vaso, por ejemplo, en el caso de lesiones oclusivas de la neoíntima. Entre las enfermedades oclusivas de los vasos de trasplantes que nos interesan se encuentran la arteriosclerosis, las enfermedades de vasos coronarios tras trasplante, estenosis de trasplante de venas, restenosis perianastomótica de prótesis, restenosis tras angioplastia o colocación de stent o similar.

25 La presente invención comprende la utilización de compuestos acordes a la invención para el tratamiento o la prevención de cáncer. Es objeto de la presente invención, especialmente, la utilización de compuestos acordes a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de tumores sólidos, asimismo, el tumor sólido es, de modo especialmente preferido, un tumor del grupo de tumor cerebral, tumor del tracto urogenital, tumor del sistema linfático, tumor de estómago, de laringe, pulmonar. Preferentemente, también se pueden tratar con los medicamentos que contienen compuestos acordes a la invención, aquellos tumores sólidos seleccionados entre el conjunto conformado por leucemia monocitaria, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, mieloma múltiple, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

35 Los compuestos acordes a la invención pueden ser suministrados a los pacientes para el tratamiento de cáncer. Los presentes compuestos inhiben la angiogénesis tumoral a través del enlace IGF-1R, de modo que influyen en el crecimiento de tumores (S.E. Dunn et al. Mol Carcinog. enero de 2000; 27(1):10-7). Las características inhibitorias de angiogénesis de los compuestos acordes a la invención también se adecuan al tratamiento de determinadas formas de ceguera vinculadas a la neovascularización retinal.

40 También es objeto de la presente invención por ello la utilización de compuestos acordes a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades provocadas, transmitidas o propagadas por angiogénesis.

Una enfermedad de ese tipo, asociada a la angiogénesis, es una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular debido al envejecimiento y similares.

45 También es por ello objeto de la presente invención la utilización de compuestos acordes a la invención para la obtención de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones mencionadas.

50 La utilización de compuestos acordes a la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias también es parte del alcance de la presente invención. Entre estas enfermedades inflamatorias se encuentran, por ejemplo, la artritis reumatoide, la psoriasis, la dermatitis de contacto, la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, y similares.

Se prefiere la utilización para el tratamiento de afecciones, preferentemente, del grupo de las afecciones hiperproliferativas y no hiperproliferativas. En este caso se trata de enfermedades cancerosas o no cancerosas.

También es objeto de la presente invención la utilización de compuestos acordes a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por enfermedades no cancerosas como la psoriasis, artritis, inflamaciones, endometriosis, queloides, hiperplasia prostática benigna, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inmunodeficientes.

Otro objeto de la presente invención es por ello la utilización de compuestos acordes a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas del grupo de las afecciones cancerosas, como cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio pavimentoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfoma, mieloma múltiple, leucemia crónica y leucemia aguda.

Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos anticancerígenos se encuentran los siguientes: Moduladores para la recepción de estrógeno, moduladores para la recepción de andrógeno, moduladores para la recepción de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la proteína prenil transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con radioterapia.

Los "moduladores de receptores de estrógeno" hacen referencia a los compuestos que interfieren o inhiben los enlaces de estrógeno con el receptor, independientemente de cómo esto se lleve a cabo. Entre los moduladores de receptores de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi- 4-metil-2-[4-[2-(1- piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona- 2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual no significa una limitación.

Los "moduladores de receptores de andrógenos" hacen referencia a los compuestos que interfieren o inhiben los enlaces de andrógenos con el receptor, independientemente de cómo esto se lleve a cabo. Entre los moduladores de receptores de andrógenos se encuentran, por ejemplo, finasterido y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

Los "moduladores de receptores de retinoides" hacen referencia a los compuestos que interfieren o inhiben los enlaces de retinoides con el receptor, independientemente de cómo esto se lleve a cabo. Entre dichos moduladores de receptores de retinoides se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilomitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

Los "citotóxicos" son compuestos que, en primer lugar, provocan la muerte celular por acción directa sobre la función celular, o inhiben o interfieren en la meiosis celular, entre ellos se encuentran los agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de la microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa. Entre los citotóxicos se encuentran, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromdulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, improsulfano-tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-amida dicloro(2-metilpiridina)platina, benzilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamin-platin(11)]bis[diamin(cloro)platin(11)]-tetracloruro, diarizidinilsperrina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual no significa que la lista sea exhaustiva.

Entre los inhibidores de la microtubulina se encuentran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, mivobulina-isetionato, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptocina, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-metoxifenil)benzolsulfonamida, anhdrovinblastina, N,N-dimetil- L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-o-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9- etil-5- flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H, 12H-benzo[de]pirano[3'4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H, 15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino) etil]-N-metilamino] etil]- 5-[4-hidroxi- 3,5- dimetoxifenil]- 5,5a, 6,8,8a, 9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-

metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxiethylaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

- 5 Entre los "agentes antiproliferativos" se encuentran los aligonucleotidos antisentido ARN y ADN como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexido, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil] glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo (7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también comprenden otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento, como Erbitux, Trastuzumab, así como supresores tumorales, como p53, que puede ser liberados a través de transferencia genética recombinante transmisora de virus (véase, por ejemplo, la patente estadounidense N° 6 069 134).

Ejemplos de ejecución

20 **Ejemplo A1:** Obtención de 3,4,5 trimetoxi-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-fenol

Bajo nitrógeno se disponen, a 0 °C, 33 mL de una solución de litio -diisopropilamida (1 M en THF) y bajo agitación a 0-5 °C se agrega por goteo una solución de 3,6 g de 3-metilpiridina 1 en 50 mL de THF. En el caso de la temperatura indicada se agita posteriormente unos 30 minutos y luego se agrega una solución de 5 g de 3,4,5-trimetoxibenzonitrilo en 50mL de THF. Se agita durante 1,5 h a 0-5 °C y finalmente se agregan otros 33 mL de solución de litio-diisopropilamida. Posteriormente se calienta la mezcla de reacción durante 2 h a 80C. Para el procesamiento se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se la vierte sobre hielo. Tras la separación de fases se extrae nuevamente tres veces con 100 mL de diclorometano respectivamente, las fases orgánicas reunidas se secan y el disolvente se extrae en vacío. El producto restante se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice. Se obtienen 4,3 g de cristales amarillos, con un punto de fusión de 174,0 - 175,5 °C.

30 Otros compuestos de la fórmula VII obtenidos de este modo son, por ejemplo:

- 2,6-dimetoxi-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-fenol y

- 2-(1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ejemplo A2: Obtención de 4-cloro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridina

35 A una solución de 1 g del 7-azaindol obtenido acorde al ejemplo 1 en 30 mL de 1,2-dimethoxietano redestilado se agrega 1,5 g de ácido 3-cloroperbenzoico y se agita 1,5 h a temperatura ambiente. Finalmente se agregan 40 mL de dietiléter y se agita 1,5 h a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos son aspirados, lavados con éter y secados al aire. Se obtienen 0,9 g (56 %) de cristales amarillos.

40 Una suspensión de 0,9 g del 3-cloroperbenzoato se disuelve en 10 mL de agua y se regula primero con una solución saturada de carbonato de potasio a pH = 9 luego a pH = 12 y se agita posteriormente 12 h a temperatura ambiente, en donde se obtienen cristales. Los cristales son aspirados, lavados con agua y secados a 80C durante 3 h al vacío. Se obtienen 0,5 g (85%) de cristales beige.

45 500 mg del N-óxido se calientan junto con 10 ml de POCl₃ durante 2h y a 110 °C. Tras la refrigeración de la mezcla de reacción ésta se vierte sobre agua helada y se regula con una sosa cáustica concentrada a pH = 13. La precipitación obtenida se mezcla con acetato de etilo, se aspira por tierra de infusorios y se descarta el producto restante. De la materia filtrada se separa la fase orgánica, se seca y se alimina en vacío el disolvente. El producto restante se somete a cromatografía con acetato de etilo y las fracciones de producto se eliminan del acetato de etilo por cristalización. Se obtienen 0,4 g (75 %) de cristales amarillos con un punto de fusión de 188,0 - 190,0 °C.

Otro compuesto de la fórmula VI, obtenida de esta manera, es, por ejemplo, 4-cloro-2-(3- metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Ejemplo A3: Obtención de quinolin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3b]piridin-4-il]-amina

Se disuelven 2 g del compuesto de la fórmula VI obtenido según el ejemplo 2, en 50 mL de dioxano, se agrega 1,1 g de terc.-butilato de potasio y se calienta a 80 °C. Luego se agregan 20 mg de complejo de dinorbornil -fosfina cloruro de 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio(II) y finalmente 1,15 g de 3-aminoquinolina. Tras 12 h se deja refrigerar la mezcla a temperatura ambiente y se distribuye la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica es secada, liberada del disolvente en vacío y se somete a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 1,1 g de cristales amarillos (punto de fusión 279,5 - 280 °C). 300 mg del producto obtenido se disuelven en 20 mL de acetona y 20 mL de metanol y se regula en 3 el valor del pH de la solución con ácido clorhídrico etanólico. Los cristales obtenidos son aspirados, lavados con dietiléter y secados al aire. Se obtienen 300 mg de cristales anaranjados.

Punto de fusión: 227,0 - 228,5 °C

10

Análisis de elementos

	C	H	Cl	N
buscado:	58,0	5,1	13,7	10,8
hallado:	57,5	5,3	13,2	11,0

(cálculo en hidrato de dihidrocloruro)

Otros compuestos de la fórmula I obtenidos de este modo son, por ejemplo:

- 3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino]-benzonitrilo
- (2-piridin-2-il-etil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- 15 - (2-piridin-3-il-etil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- piridin-3-ilmetil-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- pirimidin-2-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- (3-fluoro-fenil)-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- 20 - [4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina
- piridin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-amina

Ejemplo B1: Obtención de 2-cloro-3-yodo-pyridin-4-yl-amina

2-cloro-4-aminopiridin comercial (15 g, 0,1 mol) y 37,2 g (0,4 mol) de carbonato de sodio son suspendidos en 200 ml de agua y calentados a 100 °C. A la solución obtenida se le agregan 58,3 g (0,4 mol) de yoduro de potasio y 59,4 g (0,2 mol) de yodo y se agita a la temperatura indicada durante 12 h. posteriormente se regula el pH 13 con sosa cáustica, se trata con tiosulfato de sodio hasta la decoloración completa y se extrae con acetato etílico. Tras la purificación cromatográfica se obtienen 5 g (17 %) de sustancia sólida.

Ejemplo B2: Obtención de 4-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-trimetilsilanil-1H-pirrol[3,2-c]piridina

7,6 g (30 mmol) de 2-cloro-3-yodo-piridin-4-il-amina del ejemplo B1, 1,7 g (41 mmol) de cloruro lítico y 15,9 g (120 mmol) de carbonato de sodio se disuelven en 100 ml de DMF y se mezclan bajo nitrógeno a 100 °C con 8 g (39 mmol) de (3-metoxifenil)-etnil-trimetilsilano comercial y 4,9 g (6 mmol) de Pd(dppf)₂Cl₂*H₂Cl₂ comercial.

La mezcla es agitada 12 h a la temperatura indicada y posteriormente se vierte a temperatura ambiente (TA) sobre agua y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se reduce y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Las fracciones de producto purificadas (5,3 g; 53 %; aceite marrón claro) se utilizan para las siguientes reacciones.

Ejemplo B3: Obtención de (4-metoxi-bencil)-[3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il]-amina

- 5 3 g (9 mmol) de 4-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-trimetilsilanil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina del ejemplo B2, 1,8 g (13.5 mmol) de 4-metoxibencilamina y 2,2 g (20 mmol) de terc.-butilato de potasio se suspenden en 50 ml de 1,4-dioxano y se mezclan a 100 °C con 15 mg (0,02 mmol) de complejo de dinorbornil-fosfina cloruro de 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio(II). Tras 12 h la mezcla es llevada, a TA y con 1 N de sosa cáustica, a un pH de 13 y es extraída con acetato etílico. La fase orgánica se purifica con gel de sílice, las fracciones de producto purificadas son cristalizadas con acetona y ácido clorhídrico etanólico. Se obtienen 500 mg (14 %) del correspondiente hidrocloreto.

Ejemplo B4: Obtención de terc.-butiléster de ácido {4-[4-(4-metoxi-bencilamino)-3-(3-metoxi-fenil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-butil} carbamidico

- 10 450 mg (1,1 mmol) de (4-metoxi-bencil)-[3-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il]-amina del ejemplo B3, 428 mg (1,7 mmol) de 4-(BOC-amino)-butilbromuro y 0,9 g (2,8 mmol) de carbonato de cesio se calientan en 60 ml de DMF durante 12 h a 60 °C. Tras el procesamiento acuoso a TA y la purificación por cromatografía se obtienen 600 mg (82 %) de un aceite incoloro.

Ejemplo C: Inhibición de IGF-1 R (IC₅₀)

- 15 Las células tumorales humanas cultivadas que expresan un receptor IGF1 (IGF1R) (por ejemplo MCF-7 o Calu-6), se estimulan con IGF1 humano, el ligando natural de IGF1R. La estimulación induce una autofosforilización de los radicales de tirosina en el dominio citoplasmático de IGF1 R, que desencadena las cascadas de transducción de señales que conducen la inhibición de la apoptosis y la proliferación celular.

- 20 La cantidad de IGF1R fosforilizado se determina con una prueba ELISA de captura o una prueba LUMINEX análoga. El IGF1R de los lisatos celulares es fijado con un anticuerpo específico a una placa de 96-pocillos de ELISA o de LUMINEX ("capturing"), y la fosforilización de tirosina es detectada con un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con biotina y un conjugado de streptavidin-peroxidasa, mediante un procedimiento de quimioluminiscencia o mediante un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con fluorescencia.

- 25 Para determinar la actividad de los inhibidores de la quinasa se tratan previamente las células con concentraciones crecientes de dichos compuestos durante 45 min y posteriormente se estimulan durante 5 min con IGF1. Como control interno se verifica la actividad biológica del ligando IGF1 y se mide una serie de concentración de un inhibidor de referencia de IGF1R.

Según dicha prescripción, para la quinolin-3-il-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3b]piridin-4-il]-amina se obtiene el siguiente resultado:

- 30 La sustancia inhibe la quinasa IGF-1R en un 50 %, si el compuesto se presenta en una concentración de mM.

Otras constantes de inhibición del compuesto acorde a la invención se pueden ver en la tabla 1.

Los siguientes ejemplos corresponden a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo D1: Frascos de inyección

- 35 Una solución de 100 g de una sustancia activa acorde a la invención y 5 g de di sodio hidrogeno fosfato es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 N de ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo D2: Supositorios

- 40 Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa acorde a la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo D3: Solución

- 45 Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa acorde a la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 L y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D4: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa acorde a la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo D5: Pastillas

5 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo D6: Grageas

De manera análoga al ejemplo 5e, se prensan los comprimidos que luego son revestidos de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

10 **Ejemplo D7: Cápsulas**

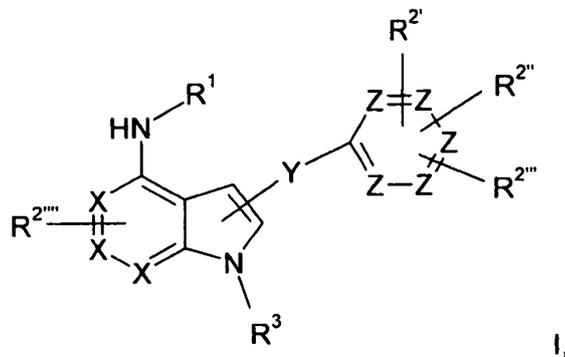
2 kg de sustancia activa se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo D8: Ampollas

15 Una solución de 1 kg de sustancia activa acorde a la invención en 60 L de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R¹ es H, A, Ar, Ar-A o A-Ar,

A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-14 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden ser sustituidos por átomos de O o S y/o por un grupo NH, NA, CONH, NHCO o -CH=CH- y/o también 1-7 átomos de H pueden ser sustituidos por Hal, y en donde uno o dos grupos CH₃ pueden estar sustituidos por NH₂, NAH, NA₂, NHCOA, NHCONHA, NHCONHAr, o CN,

10 Ar es un homo o heterociclo de mono o binuclear, aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S y 5 a 10 átomos estructurales, que puede estar insustituido o mono, bi, o trisustituido por oxígeno carbonilo, Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂ y/o S(O)_gA,

Ar-A es arilo-alquilo

15 A-Ar es alquilo-arilo

Hal es F, Cl, Br o I,

X es CH o N, en donde en cada compuesto de la fórmula I un agrupamiento X es N y dos agrupamientos X son CH,

Y es CH₂ o un enlace saturado,

20 Z es CH o N, en donde cada compuesto de la fórmula I, como máximo, dos agrupamientos Z son NH y, preferentemente, uno o ningún agrupamiento Z es NH,

R², R^{2''}, R^{2'''} es, respectivamente independientemente entre sí H, Hal, OH, CN, NH₂, alquilo no ramificado o de cadena ramificada con 1-4, 5 o 6 átomos de C, en donde un grupo CH₂ está sustituido por un átomo O o S y/o por un grupo NH, NA, CONH o -CH=CH y/o también los 1-4 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde un grupo CH₃ puede estar sustituido por NH₂, NAH, NA₂, CN o Ar,

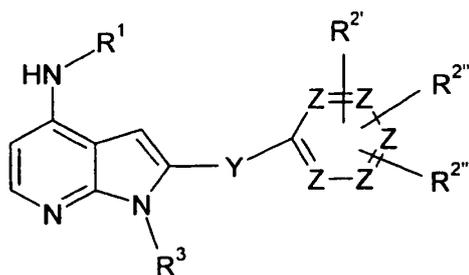
25 R³ es H, A o Ar-A,

g es 0, 1 o 2 y

----- indica un enlace simple o doble,

3-(aminofenil)-1H-pirroló[3,2-c]piridin-4-amina no está incluida, así como sus solvatos, sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

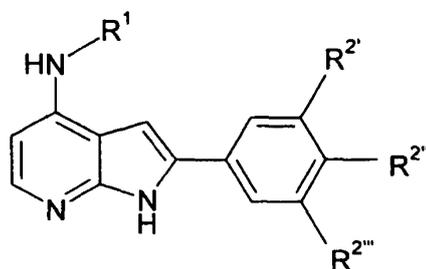
30 2. Compuestos acorde a la reivindicación 1, que corresponden a la fórmula All



AII,

en donde R¹, R², R³, Y y Z tienen el significado indicado para la fórmula I acorde a la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos acorde a la reivindicación 1 o 2, que corresponden a la fórmula AIII



AIII,

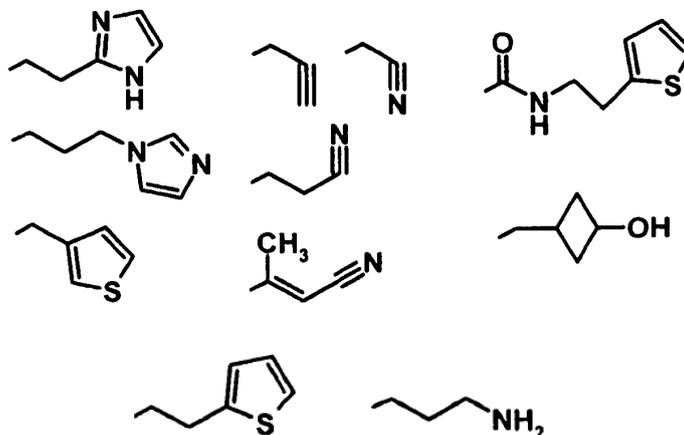
5

en donde Y es un enlace, Z CH, R³ H y R¹ o R² tienen el significado indicado para la fórmula I acorde a la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

10 4. Compuestos acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 3, en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde, sin embargo, significan lo siguiente:

en la fórmula parcial Aa

R¹ es un fenilo insustituido o mono o polisustituido por Hal, ciano, metilo o metoxi, fenilmetilo, piridilo, piridil metilo, piridiletilo, pirimidilo, piperazilo, quinolini, imidazoilo, imidazolpropilo, pirrolilo, pirroliletilo, además, H, N, N'-dimetilaminopropilo o cianobutilo o uno de los siguientes radicales



15

en donde el enlace con el cuerpo base de la fórmula I, AII o AIII se lleva a cabo, respectivamente, a través del enlace de la izquierda, que no es un grupo metilo,

en la fórmula parcial Ab

R^2 , $R^{2''}$, $R^{2'''}$ es, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi o i-propoxi,

en la fórmula parcial Ac

R^2 , $R^{2''}$, $R^{2'''}$ es, respectivamente independientemente entre sí H o metoxi,

5 en la fórmula parcial Ad

R^2 , $R^{2''}$, $R^{2'''}$ es respectivamente metoxi,

en la fórmula parcial Ae

R^2 , $R^{2''}$, $R^{2'''}$ es, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi o i-propoxi,

y R^1 tiene el significado indicado en la fórmula parcial Aa,

10 en la fórmula parcial Af

R^2 , $R^{2''}$, $R^{2'''}$ es, respectivamente independientemente entre sí H o metoxi,

y R^1 tiene el significado indicado en la fórmula parcial Aa,

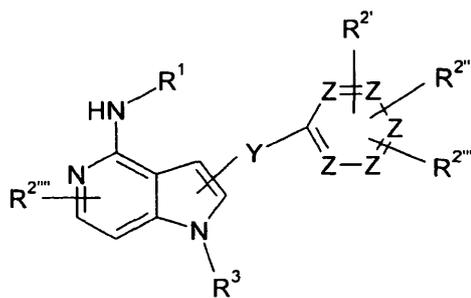
en la fórmula parcial Ag

R^2 , $R^{2''}$, $R^{2'''}$ es, respectivamente, metoxi,

15 y R^1 tiene el significado indicado en la fórmula parcial Aa,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

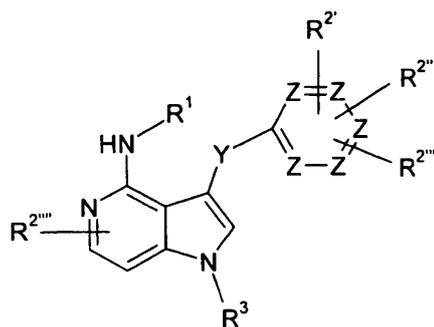
5. Compuestos acorde a la reivindicación 1, que corresponden a la fórmula BII



BII,

20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y y Z tienen el significado indicado para la fórmula I acorde a la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos acordes a la reivindicación 1 o 5, que corresponden a la fórmula BIII



BIII,

en donde todos los radicales tienen el significado indicado para la fórmula I acorde a la reivindicación 1,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 7. Compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1, 5 y 6, en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde, sin embargo, en la fórmula parcial Ba

R^1 es fenilo insustituido o mono o polisustituido por Hal, ciano, metilo o metoxi, fenilmetilo, piridilo, piridil metilo, piridiletilo, pirimidilo, piperazilo, quinolini, imidazoilo, imidazolpropilo, pirrolilo, pirroliletilo así como H

y R^2 o R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I,

- 10 en la fórmula parcial Bb

R^2 , R^2 , $R^{2''}$ es, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi o i-propoxi, fenil-metoxi o fenil-etoxi

$R^{2''}$ H, Hal o NH_2

y R^1 o R^3 tienen el significado indicado para la fórmula I,

- 15 en la fórmula parcial Bc

uno de los radicales R^2 , R^2 , $R^{2''}$ es metoxi o fenil-metoxi y los otros dos son H

y R^1 o R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I,

en la fórmula parcial Bd

- 20 R^3 es 2-aminoetil, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3- aminometil-ciclobutilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo

y R^1 o R^2 tiene el significado indicado en la fórmula I,

en la fórmula parcial Be

R^2 , R^2 , $R^{2''}$ es, respectivamente independientemente entre sí, H, metoxi, etoxi, n- propoxi, i-propoxi, fenil-metoxi o fenil-etoxi

- 25 $R^{2''}$ es H, Cl o NH_2 ,

R^1 es fenilo insustituido o mono o polisustituido por Hal, ciano, metilo o metoxi, fenilmetilo, piridilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirimidilo, piperazilo, quinolini, imidazoilo, imidazolpropilo, pirrolilo, pirroliletilo y, asimismo, H y

R^3 es 2-aminoetil, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3- aminometil-ciclobutilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo,

en la fórmula parcial Bf

uno de los radicales R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ es metoxi o fenil-metoxi y los otros dos son H

R^1 es H, piridilo, piridilmetilo o (4-metoxi-fenil)metilo y

5 R^3 es 2-aminoetil, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometil-ciclobutilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo

en la fórmula parcial Bg

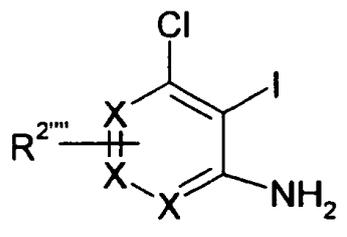
uno de los radicales R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ es metoxi o fenil-metoxi y los otros dos son H

R^1 es H, pirid-2 o 3-ilo, pirid-2 o 3-il-metil o (4-metoxi-fenil)metil y

10 R^3 es 2-aminoetil, 3-amino-n-propilo, 4-amino-n-butilo, 5-amino-n-pentilo, 3-aminometil-ciclobut-1-ilo, (isoindol-1,3-dion) 2-ilo o 4-(carbamato de-terc.-butiléster)but-1-ilo

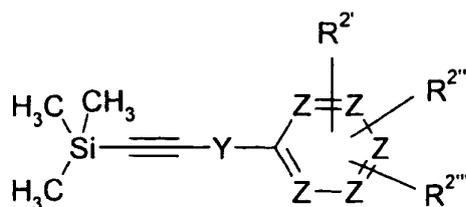
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico inocuo, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

8. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, **caracterizado porque** se convierte un compuesto de la fórmula (ix)

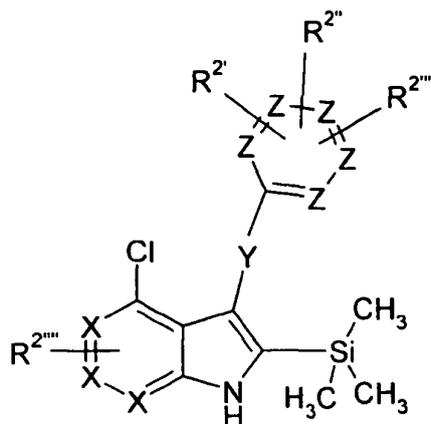


15

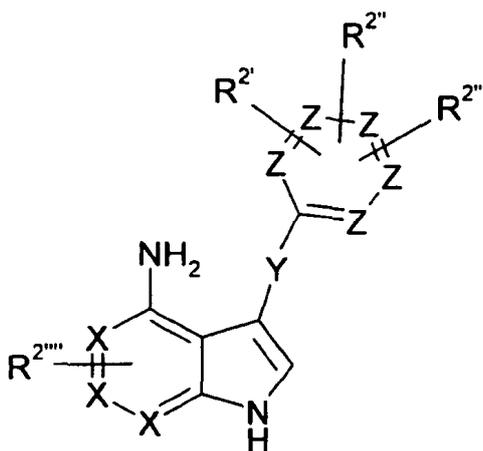
en la cual X tiene el significado indicado en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula (viii),



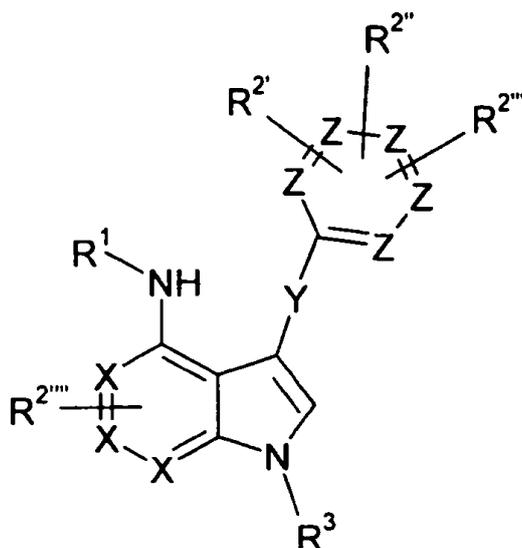
en donde Z, Y y R^{2'} tienen el significado indicado en la fórmula I, obteniendo un compuesto de la fórmula (vii),



eventualmente reducido a un compuesto correspondiente 2,3-dihidro-indol, que en el siguiente paso es convertido en un compuesto de la fórmula (vi),

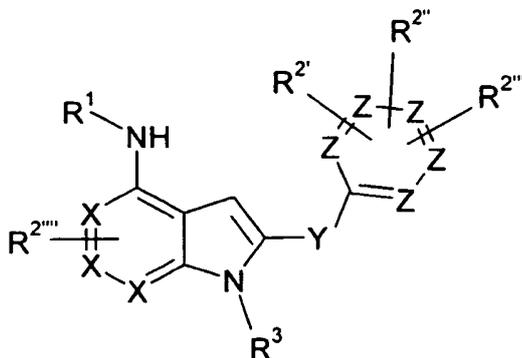


5 a la cual, si se lo desea, se puede agregar un radical R^1 y/o un radical R^3 obteniendo un compuesto de la fórmula (iii)



y una base o un ácido de la fórmula (iii) se convierte en una de sus sales,

en donde, en el caso de que se desea el enlace del cuerpo arilo monociclo con el cuerpo arilo biciclo a través de su posición 2 en un compuesto de la fórmula (ii),



5

en el primer paso se utiliza un compuesto de la fórmula (viii) sin el grupo sililo.

9. Compuestos acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, como medicamentos.
10. Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.
11. Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto acorde a una, o múltiples, de las reivindicaciones 1 a 7, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes y otra sustancias de acción medicinal adicional.
15. 12. Set (kit) conformado por paquetes separados de
- a) una cantidad efectiva de un compuesto acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y
 - b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

13. Compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, como activadores o inhibidores de quinasas, especialmente, de tirosina quinasas.
- 5 14. Compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, como inhibidores de la tirosina quinasa receptora IGF-1 R.
- 10 15. Utilización de los compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la tirosina quinasa receptora IGF-1 R mejora el cuadro de la enfermedad.
16. Utilización de los compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, crecimiento tumoral, angiogénesis tumoral, arterioesclerosis, retinopatía diabética y enfermedades inflamatorias.
- 15 17. Utilización de los compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colonorectal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, el mieloma múltiple así como el carcinoma de células renales y el carcinoma de endometrio.