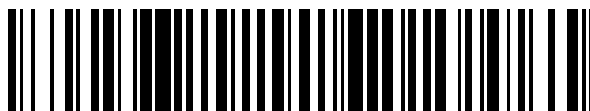


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 299**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2007 E 07847308 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2118102**

54 Título: **Indoles (4,5-dihidro) indoles tricíclicos**

30 Prioridad:

28.11.2006 EP 06124947

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

10.09.2013

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**VANOTTI, ERMES;
CALDARELLI, MARINA;
CASUSCELLI, FRANCESCO;
FORTE, BARBARA;
MENICHINCHERI, MARIA;
SCOLARO, ALESSANDRA;
TRAQUANDI, GABRIELLA y
VIANELLO, PAOLA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 422 299 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

Indoles (4,5-dihidro) indoles tricíclicos

La presente invención se refiere a indoles y (4,5-dihidro) indoles tricíclicos, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agentes terapéuticos, en particular, en el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos. Estos compuestos son útiles, en terapia, como agentes contra un huésped de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad mal regulada de proteína cinasa y, más en particular, actividad Cdc7 o Cdc7/Cdks y AKT.

En particular, la presente invención proporciona indoles o (4,5-dihidro) indoles tricíclicos que están dotados de actividad inhibidora de proteína cinasas, en especial actividad inhibidora de Cdc7 o Cdc7/Cdk y AKT.

El funcionamiento alterado de proteína cinasas (PK) es la huella característica de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifica PK. Las actividades potenciadas de PK también están implicadas en muchas enfermedades no neoplásicas. Para una referencia general al funcionamiento alterado o mala regulación de PK véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465. Se conocen en la técnica varios compuestos como inhibidores de proteína cinasa. En particular, podemos hacer referencia a indoles, por ejemplo, los derivados de pirazolil-indol descritos en el documento WO05/005414, los derivados de hidroxindol descritos en el documento WO05/10578 y las indolcarboxamidas descritas en el documento WO01/030774, a quinazolinas e isoquinolinas, representadas por los derivados de aminopirimidina reivindicados en los documentos US2005148603 y WO05/037843, los compuestos de tiazolo-, oxazolo- e imidazolo-quinazolina presentados en el documento WO05/005438, los compuestos de beta-carbolina y análogos reivindicados en el documento WO05/009370 y las pirazoloquinazolinas descritas en el documento WO04/104007. Finalmente, se hará referencia a indazoles, por ejemplo, 3-(carbonil)-1H-indazoles descritos en el documento WO04/014922 y los pirazoles tricíclicos reivindicados en los documentos WO03/070706 y WO03/070236. La replicación del ADN es un proceso fundamental para la proliferación celular. Los mecanismos que controlan la entrada en la fase S y la ejecución apropiada de la síntesis de ADN son alterados con frecuencia en células neoplásicas y, al mismo tiempo, son dianas atractivas para el desarrollo de agentes antitumorales. La replicación de ADN es un proceso en dos etapas: primero, durante la reacción de inicio, las proteínas ligadas al ADN origen son activadas por fosforilación con el fin de ensamblar las horquillas de replicación y, en segundo lugar, durante la elongación, las ADN polimerasas, junto con factores auxiliares, sintetizan nuevas cadenas de ADN. La cinasa Cdc7, un regulador importante en el ciclo celular, es una serina-treonina cinasa conservada evolucionada, que desempeña un papel fundamental en la asociación de la regulación del ciclo celular con la duplicación del genoma. En la fase S Cdc7 posibilita la activación de los orígenes de replicación de ADN por proteínas fosforilantes que son reclutadas en las secuencias origen durante la G1 previa. La fosforilación dependiente de Cdc7 es, por tanto, esencial para la conversión de un complejo prereplicativo durmiente en dos horquillas de replicación activas (Bell, S.P. and Dutta, A. Annu. Rev. Biochem. 2002, 71, 333-374. La cinasa Cdc7, al igual que las cinasas dependientes de ciclina, es activada mediante la unión de subunidades reguladoras alternativas, Dbf4 y Drf1 (Kumagai, H., Sato, N., Yamada, M., Mahony, D., Seghezzi, W., Lees, E., Arai, K., and Masai, H. Mol. Cell Biol. 1999, 19, 5083-5095; Montagnoli, A., Bosotti, R., Villa, F., Rialland, M., Brotherton, D., Mercurio, C., Berthelsen, J., and Santocanale, C. EMBO J. 2002, 21, 3171-3181). El ARNm de Cdc7, Dbf4 y Drf1 se sobreexpresa en una serie de línea celulares tumorales (Hess, G.F., Drong, R.F., Weiland, K.L., Slightom, J.L., Sclafani, R.A., and Hollingsworth, R.E. Gene 1998, 211, 133-140; Kumagai, H., Sato, N., Yamada, M., Mahony, D., Seghezzi, W., Lees, E., Arai, K., and Masai, H. Mol. Cell Biol. 1999, 19, 5083-5095; Montagnoli, A., Bosotti, R., Villa, F., Rialland, M., Brotherton, D., Mercurio, C., Berthelsen, J., and Santocanale, C. EMBO J. 2002, 21, 3171-3181). La cinasa Cdc7 es una buena diana potencial para el desarrollo de fármacos anticancerosos. De hecho, la función de Cdc7 es esencial para la replicación del ADN y la proliferación celular de células humanas: la microinyección de anticuerpos contra Cdc7 específicos previene la replicación de ADN (Jiang, W., McDonald, D., Hope, T.J., and Hunter, T. EMBO J. 1999, 18, 5703-5713) y la regulación genética a niveles menores de la cinasa Cdc7 por la síntesis de ADN que bloquea ARNsi conduce a una muerte celular independiente de p53 en varias líneas celulares cancerosas (Montagnoli, A., Tenca, P., Sola, F., Carpani, D., Brotherton, D., Albanese, C., and Santocanale, C. Cancer Res. 2004, 64, 7110-7116). Además, la inhibición de Cdc7 anula la fosforilación de sustrato celular relevante (proteína MCM2) en sitios específicos de fosforilación (Montagnoli, A., Valsasina, B., Brotherton, D., Troiani, S., Rainoldi, S., Tenca, P., Molinari, A., and Santocanale, C. J Biol. Chem. 2006, 281, 10281-10290). La presente invención se refiere también a compuestos tricíclicos de (4,5-dihidro) indol útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por AKT. AKT (también conocida como proteína cinasa B (PKB) o Rac-PK-beta), y los productos de su familia génica, se han identificado como una serina/treonina proteína cinasa (Proc. Natl. Acad. Sci. 2001, 98, 10983-10985; J. Cell. Sci. 2001, 114, 2903-2910; Circ. Res. 2000, 86, 15-23). Se conocen en la actualidad tres isoformas de PKB, PKB α (AKT1), PKB β (AKT2) y PKB γ (AKT3) (Proc. Natl. Acad. Sci. 1992, 89, 9267-9271; J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136). PKB media muchos efectos de IGF-1 y otros factores de crecimiento sobre el crecimiento tumoral e inhibición de apoptosis (Cell. Signal. 2002, 14, 381-395). PKB desempeña una importante función en la proliferación celular, apoptosis y respuesta a la insulina. Por estas razones, la modulación de PKB es de interés en el tratamiento de la génesis de tumores, proliferación celular anómala y diabetes. La estructura molecular de las PKB comprende un sitio regulador cerca del terminal carboxilo del polipéptido, un dominio catalítico con un bucle de activación que tiene una treonina, y un dominio de homología con pleckstrina en el terminal amino. El dominio de homología con pleckstrina permite el anclaje de la enzima en la membrana celular a través de la interacción con fosfolípidos, lo cual

desencadena la activación de las PKB. La función del dominio de homología con pleckstrina requiere fosforilación de fosfatidilinositol en la posición D-3 a través de fosfatidilinositol 3-cinasa PI3K, una proteína del dominio SH2 que se asocia con receptores con actividad tirosina cinasa activados, en particular, IGF-1R. En particular, fosfoinositol-3-cinasa, cuando es activada por receptores con actividad tirosina cinasa, cataliza la síntesis de fosfoinositol-3,4-difosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. El dominio de homología con pleckstrina se une a 3-fosfoinositidas, que se sintetizan por PI3K tras la estimulación por factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento insulínico (IGF-1) (Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 1595-1606; Science 1997, 275, 628-630; Genev. Dev. 1999, 13, 2905-2927). La unión de lípidos al dominio de homología con pleckstrina promueve el desplazamiento de PKB a la membrana plasmática. La posterior activación de PKB se produce por fosforilación por otra proteína cinasa, PDK1 en Thr309, y Thr305 para las isoformas PKB 1, 2 y 3, respectivamente. Una tercera etapa de activación está catalizada por una cinasa que fosforila Ser473, Ser474 o Ser472 en la cola C-terminal de PKB/AKT-1, -2 y -3, respectivamente. La actividad cinasa de Ser473 se ha identificado por estar asociada con la membrana plasmática y esta no se debe a actividad cinasa de PKB y PDK1 (Current Biology 2002, 12, 1251-1255; J. Biol. Chem. 2003, 278, 21615-21622). El proceso produce la forma totalmente activada de PKB.

La activación de PKB también se puede producir inhibiendo la fosfatasa específica de D-3 fosfoinositida, PTEN, que es una fosfatasa que se une a FYVE asociada a la membrana normalmente inactivada en muchos cánceres, incluyendo el cáncer de próstata (Eur. J. Biochem. 1999, 263, 605-611; Cancer Res. 1997, 57, 2124-2129).

El dominio catalítico de PKB es responsable de la fosforilación de serina o treonina en la proteína diana.

Una vez activada, PKB media varias funciones celulares, incluyendo la proliferación, crecimiento celular y promoción de la supervivencia.

Se describe que la función anti-apoptótica de PKB está mediada por su capacidad para fosforilar moléculas reguladoras de la apoptosis incluyendo BAD, caspasa 9, IKK- y el factor de transcripción Forkhead FKHRL1. La señal de PKB también está implicada en la regulación fisiológica del tamaño de los órganos (Nat. Cell. Biol. 1999, 1, 500-506), homeostasis de la glucosa (J. Biol. Chem. 1999, 274, 1865-1868), tono vasomotor (J. Clin. Invest. 1999, 106, 493-499) y angiogénesis (Nat. Med. 2000, 6, 1004-1010).

Manifestaciones de una regulación alterada de PKB aparecen tanto en lesiones como en enfermedades, siendo la función más importante en el cáncer. La actividad cinasa de PKB se activa constitutivamente en tumores con mutación PTEN, mutación y sobreexpresión de PI3-cinasa4 y sobreexpresión de receptores con actividad tirosina cinasa. PKB también es un mediador de las funciones celulares normales como respuesta a señalización de factores de crecimiento. Se encontró que la expresión del gen AKT estaba amplificada en un 15 % de los casos de carcinoma de ovario humano (Proc. Natl. Acad. Sci. 1992, 89, 9267-9271). AKT también está sobreexpresada en el 12 % de cánceres de páncreas (Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 3636-3641). En particular, AKT-2 está sobreexpresada en el 12 % de carcinomas de ovario y en el 50 % de tumores no diferenciados, lo que sugiere que PKB puede estar asociada con la agresividad del tumor (Int. J. Cancer 1995, 64, 280-285). PKB también es un mediador de las funciones celulares normales (Nature 1999, 401, 33-34; Oncogene 2000, 19, 2324-2330; Neurosci. 2000, 20, 2875-2886).

El esclarecimiento de la función de PKB en presencia de crecimiento e inhibición de apoptosis se complica por los muchos sustratos de proteína, incluyendo BAD, Forkhead (familia FOXO), GSK3, Tuberina (TSC2), p27 Kip1, p70S6k, proteína cinasa C-, Forkhead en rhabdomyosarcoma, Raf, proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc, glucógeno sintasa cinasa-3, m-TOR y el receptor de andrógenos (Proc. Natl. Acad. 2001, 98, 7200-7205; Nature 2001, 411, 355-365; Nat. Rev. Cancer 2002, 2, 489-501).

La abundancia de las diversas PKB varía en diferentes tipos de células de mamíferos. Por ejemplo, PKB β son especialmente abundantes en tejidos altamente sensibles a la insulina, incluyendo el tejido adiposo pardo.

La modulación de PKB por pequeñas moléculas se puede conseguir identificando compuestos que se unen a, y activan o inhiben, una o más PKB.

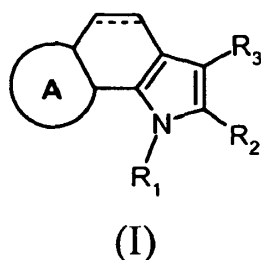
De forma más específica, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: carcinoma tal como de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo cáncer microcítico pulmonar, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata y de piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.

Debido a la función importante de PK en la regulación de la proliferación celular, estos indoles y (4,5-dihidro) indoles tricíclicos también son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos de proliferación celular tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgicas.

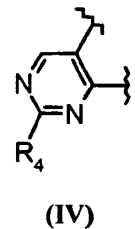
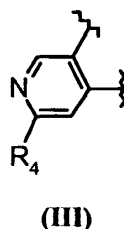
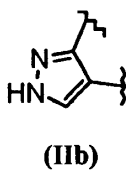
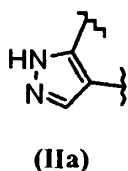
Algunos derivados de pirrolo(iso)quinolina se conocen en la técnica y se estudiaron como agonistas del receptor 5-HT_{2C} (véase *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006), 16(3), 677-680), como agentes citotóxicos (*European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2002), 17(3), 139-143), como agentes antiproliferativos (*Farmaco* (1991), 46(6), 833-8 y (1989), 44(12), 1141-55). La síntesis de 1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolina y algunos de sus derivados se describe por Ponasenkova, T. F. et al. in *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* (1984), (4), 490-4, como por ejemplo éster etílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-2-carboxílico. Los autores de la presente invención han descubierto ahora que algunos indoles y (4,5-dihidro) indoles tricíclicos, están dotados de múltiple actividad inhibidora de proteína cinasas y, por ello, son útiles en terapia en el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con proteínas cinasas no reguladas.

En particular, los compuestos de la invención pueden ser activos como inhibidores de proteínas cinasas tales como, por ejemplo, Cdc7, Cdks, AKT, PKA, proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, weel cinasa, Src, Abl, ILK, MK-2, IKK-2, Nek, CK2, GSK3, SULU, PKC, PDK, RET, KIT, LCK, TRKA y así son eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con estas y otras proteína cinasas.

Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que el anillo A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa, IIb, III o IV:



R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo, heterocicliloxi-alquilo y alcoxicarbonilo;

R₂ es átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de fórmula -COOR₅ o -CONHR₅, donde R₅ representa uno de los significados definidos antes para R₁, o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₃ es átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -CHO, -COOR₅ o -CONHR₅, donde R₅ es como se ha definido antes;

R₄ es átomo de hidrógeno o NHR₆, donde R₆ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

----- significa un enlace sencillo o doble Carbono-Carbono (-CH₂- CH₂- o -CH=CH-); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con las condiciones de que

- si R₂ es átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, entonces R₃ no es átomo de hidrógeno, y

- si el anillo A es un heterociclo condensado de la fórmula III, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno, y -----

significa doble enlace Carbono-Carbono (-CH=CH-), entonces R₂ no es COOH, COOMe o COOEt y

- está excluido el compuesto 1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxaldehído.

5 Los compuestos de fórmula (I), objeto de la invención, se pueden obtener por medio de un proceso de síntesis que comprende reacciones bien conocidas llevadas a cabo de acuerdo con técnicas convencionales, comprendidas dentro del alcance de la invención.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 También se describe un procedimiento para tratar trastornos de proliferación celular causados por y/o asociados con una actividad alterada de proteína cinasa que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, preferiblemente un ser humano, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes. Los trastornos de proliferación celular a tratar son preferiblemente los causados por y/o asociados con cinasas Cdc7 o AKT alteradas.

El procedimiento descrito también puede comprender adicionalmente someter el mamífero que lo necesita a una radioterapia o un régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

15 La presente invención también proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas del mismo como se ha definido antes, y uno o más agentes quimioterápicos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en tratamiento contra el cáncer.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido antes, para su uso como medicamento, preferiblemente para el tratamiento de trastornos de proliferación celular causados por y/o asociados con actividad alterada de proteína cinasas.

25 Preferiblemente, un compuesto de fórmula (I) se caracteriza porque R₂ representa átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo -C(O)NHR₅ y R₃ representa átomo de hidrógeno o un grupo -CONHR₅, donde R₅ es como se ha definido antes.

30 Más preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I) se caracteriza porque R₁ representa átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; R₂ representa átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo -CONHR₅, donde R₅ representa el grupo (S)-3-fenil-propano-1-amino-2-ilo; R₃ representa átomo de hidrógeno o un grupo -CONHR₅, donde R₅ representa átomo de hidrógeno o el grupo (S)-3-fenil-propano-1-amino-2-ilo; R₄ representa átomo de hidrógeno o NH₂.

Compuestos específicos, sin limitación, de fórmula (I) de la invención, siempre que sea apropiado en forma de sales farmacéuticamente aceptables, son los siguientes:

ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (**B2**);

amida del ácido 1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (**B3**);

35 amida del ácido 2-cloro-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (**C1**);

amida del ácido 1-metil-2-fenil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (**C2**);

ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**E6**);

ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**E7**);

amida del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**E10**);

40 {(2S)-2-[(4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-ilcarbonil)amino]-3-fenilpropil}carbamato de terc-butilo (**E11**);

[(2S)-3-fenil-2-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-il]carbonil)amino}propil]carbamato de terc-butilo (**E12**);

N-[(1S)-2-amino-1-benciletil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxamida (**E14**);

N-[(1S)-2-amino-1-benciletil]-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxamida (**E15**);

45 N-[(1S)-2-amino-1-benciletil]-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxamida (**E21**);

éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**F1**);

- amida del ácido 1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**F5**);
- amida del ácido 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**G3**);
- ácido 2-(4-bromo-fenil)-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**G5**); amida del ácido 2-(4-bromo-fenil)-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**G6**);
- 5 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído (**G7**);
- ((S)-2-amino-1-bencil-etil)-amida del ácido 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**G9**);
- 2-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído (**H1**);
- amida del ácido 2-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (**H3**);
- ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-2-carboxílico (**L2**);
- 10 *N*-[(1S)-2-amino-1-bencil-etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-2-carboxamida (**L6**);
- N*-[(1S)-2-amino-1-bencil-etil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-2-carboxamida (**L9**);
- amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico (**N4**);
- amida del ácido 8-amino-2-fenil-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico (**N9**) y
- amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico (**N10**).
- 15 Como se ha expuesto antes, también se describe un procedimiento de tratamiento de trastornos celulares proliferativos causados por y/o asociados con una actividad alterada de cinasa administrando a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se ha definido antes.
- En una realización preferida del procedimiento descrito antes, el trastorno celular proliferativo es cáncer.
- Tipos específicos de cáncer que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.
- En la presente descripción, a no ser que se indique de otro modo, los siguientes términos tienen los siguientes significados.
- 25 Grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo a veces se definirán de forma colectiva como "ciclilo" por conveniencia.
- El término "alquilo" o "Alk" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógenos, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido.
- 30 "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos sencillos o múltiples que incluyen, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares.
- 35 "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alquil alcoxi sustituido con alquilo, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, éteres carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido.
- "Alquenilo" se refiere grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Tales grupos están ejemplificados por vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo y similares.
- 40 "Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido con la condición
- 45 de que cualquier sustitución hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono de vinilo (insaturado).
- "Alquinilo" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. "Alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, preferiblemente, de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo

que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono de acetileno (insaturado).

5 "Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-" que incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec- butoxi, n-pentoxi y similares. "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo "alquil sustituido-O-".

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heterocicliil-C(O)- y heterocicliil sustituido-C(O)-, donde el alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

10 "Acilamino" se refiere al grupo -C(O)NR'R' en el que cada R' se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido y donde cada R' puede estar unido formando junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterociclilo o heterociclilo sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define en el presente documento;

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, aril-C(O) O-, aril sustituido-C(O) O-, cicloalquil-C(O) O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heterocicliil-C(O)O- y heterocicliil sustituido-C(O)O- donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define en el presente documento.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR'R' en el que los R' son como se han definido antes con la condición de que ambos R no sean hidrógeno. Cuando R es hidrógeno y el otro R es alquilo, a veces se hace referencia al grupo amino sustituido en el presente documento como alquilamino. Cuando ambos R son alquilo, a veces se hace referencia al grupo amino sustituido en el presente documento como dialquilamino. Cuando se hace referencia a monoamino sustituido, quiere decir que cualquiera de los R es hidrógeno, pero no ambos. Cuando se hace referencia a diamino sustituido, quiere decir que ninguno de los R es hidrógeno.

"Aminoacilo" se refiere a los grupos -NR'C(O)alquilo, - NR'C(O)alquilo sustituido, -NR' C(O)cicloalquilo, - NR'C(O)cicloalquilo sustituido, -NR'C(O)arilo, -NR'C(O)arilo sustituido, - NR'C(O)heterociclilo y -NR'C(O)heterociclilo sustituido donde R' es como se ha definido antes.

30 "Carboxilo" se refiere a -COOH o sales del mismo.

"Éster carboxilo" o simplemente "éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, - C(O)O-arilo y -C(O)O-arilo sustituido donde alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido son como se considera en el presente documento.

"Halo" o "halógeno" o "X" se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo y preferiblemente es fluoro, cloro o bromo.

35 "Arilo" o "Ar" se refieren a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) pudiendo ser o no dichos anillos condensados aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo y similares) con la condición de que el punto de unión sea un átomo de carbono aromático. Arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

40 "Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, amino sulfonilo (NH₂-SO₂-) y aminosulfonilo sustituido.

45 "Arliloxi" se refiere al grupo aril-O- que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi y similares.

"Arliloxi sustituido" se refiere a grupos aril sustituido-O-.

50 "Heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo saturado o no saturado que tiene un anillo sencillo o varios anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre o oxígeno en el anillo donde, en sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión es a través del anillo heterocíclico. "Heterociclilo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para cicloalquilo sustituido.

Ejemplos de heterociclicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tienilo, furilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo,

5 oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo, azetidino, indolizino, dihidroindolilo, indazolilo, quinolizino, ftalazinilo, naftilpiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, ftalimidilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofenilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo y tetrahidrofuranilo.

Se apreciará que cuando se hace referencia a heterociclilo y heterociclilo sustituido, cualquier átomo de nitrógeno o azufre que pueda estar presente puede estar opcionalmente oxidado.

10 De todo lo anterior, es evidente para un experto que cualquiera de los grupos o sustituyentes que se han definido, por ejemplo, como haloalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y similares, deben construirse a partir de los nombres de los grupos a partir de los cuales se originan.

15 En este sentido, como ejemplo, se pretende que cualquier grupo que es identificado como un arilalquilo sea un grupo alquilo que está además sustituido con arilo, donde tanto arilo como alquilo son como se han definido antes.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos y, por tanto, pueden existir como isómeros ópticos individuales, como mezclas racémicas o como cualquier otra mezcla que incluya una mayoría de uno de los dos isómeros ópticos, las cuales se pretende que están todas comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

20 En casos en los que puedan existir compuestos en formas tautoméricas, tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como que está incluida en la presente invención, exista en equilibrio o predominantemente en una forma.

25 Igualmente, también está dentro del alcance de la presente invención el uso de un agente antitumoral de todos los isómeros posibles y sus mezclas o de ambos, metabolito y los bioprecusores farmacéuticamente aceptables (denominados también profármacos farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula (I).

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de ácidos o de metales alcalino térreos no tóxicas de los compuestos de fórmula I. Esta sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de fórmula I, o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente. Sales representativas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, 35 pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo, dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se pueden obtener productos 40 solubles o dispersables en agua o en aceite.

Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 45 malónico, ácido málico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido isetiónico y ácido salicílico.

50 Sales de adición de bases se pueden preparar *in situ* o durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de fórmula I, o por separado haciendo reaccionar restos ácido carboxílico con una base adecuada tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cationes basados en metales alcalinos y alcalino térreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como amonio, amonio cuaternario y cationes amina, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de 55 sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Las expresiones "profármaco farmacéuticamente aceptable" y "bioprecusores farmacéuticamente aceptables" tal como se usan en el presente documento, se refieren a los profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico habitual, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres

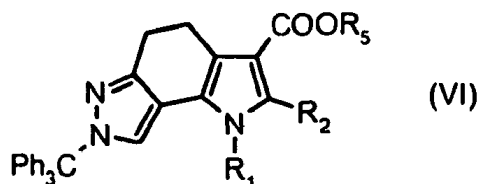
humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso deseado, así como las formas bipolares, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* proporcionando el fármaco principal activo, de acuerdo con la fórmula (I), *in vivo*, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona una descripción en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ea., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Como se ha indicado antes, otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo dicho procedimiento comenzar a partir de materiales de partida disponibles, usar métodos y procedimientos generales conocidos, si fuera necesario proteger convencionalmente y luego desproteger determinados grupos funcionales para evitar reacciones no deseadas, y opcionalmente convertir un compuesto obtenido de la fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo por reacciones conocidas. Grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales, así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en el mismo.

Se apreciará que, cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares, disolventes, presiones), también se pueden usar otras condiciones, a no ser que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica por procedimientos rutinarios de optimización.

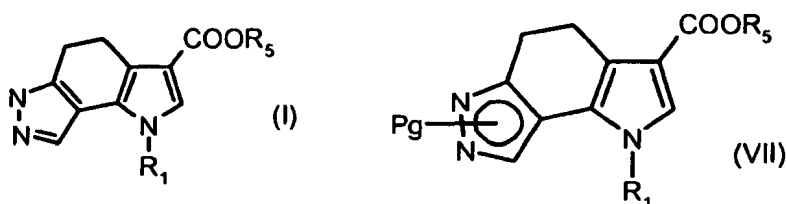
Con más detalle, la presente invención proporciona un primer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa o IIb como se ha definido antes y R₁ no es átomo de hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

- tratar un compuesto de fórmula VI



en la que R₅ es un grupo alquilo, R₂ es un grupo -COOR₅ en el que R₅ es un grupo protector de carboxilo lábil, y R₁ es como se ha definido antes, con un ácido en un disolvente;

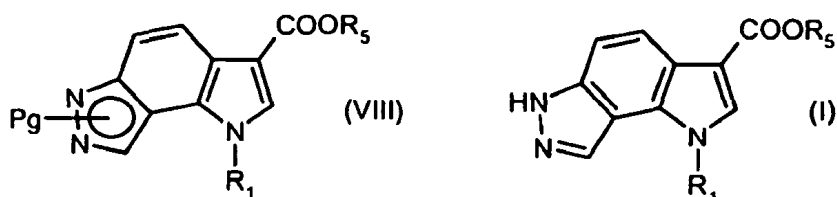
- opcionalmente proteger el N en cualquiera de los dos átomos de nitrógeno del anillo pirazol del compuesto de fórmula I resultante para obtener un derivado protegido de fórmula VII:



en la que Pg es un grupo protector de N y R₁ y R₅ son como se han definido antes;

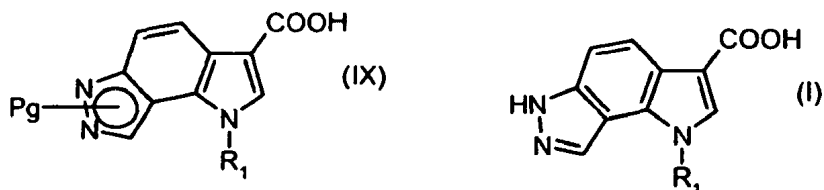
- oxidar un compuesto de fórmula I o el compuesto protegido de la fórmula VII como se ha definido antes;

- hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula VIII o I:



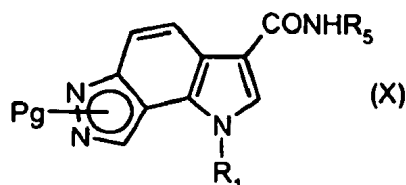
en las que Pg, R₁ y R₅ son como se han definido antes, con una base;

- hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IX o I



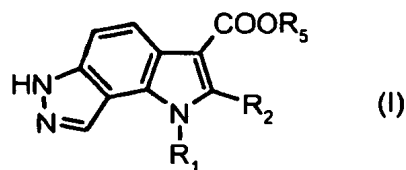
en las que P_g y R_1 son como se han definido antes, con un compuesto de amina de la fórmula R_5-NH_2 , en la que R_5 es hidrógeno o un grupo alquilo;

- 5
- retirar el grupo protector de N del compuesto resultante de la fórmula X:



en la que P_g , R_1 y R_5 son como se han definido antes, para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa o IIb como se ha definido antes, R_1 es como se ha definido antes, R_2 es átomo de hidrógeno y R_3 es un grupo $CONHR_5$ en el que R_5 es como se ha definido antes;

- 10
- o, de forma alternativa, oxidar un compuesto de fórmula VI como se ha definido antes y retirar el grupo éster protector de carboxilo que representa R_2 del compuesto resultante de la fórmula I:

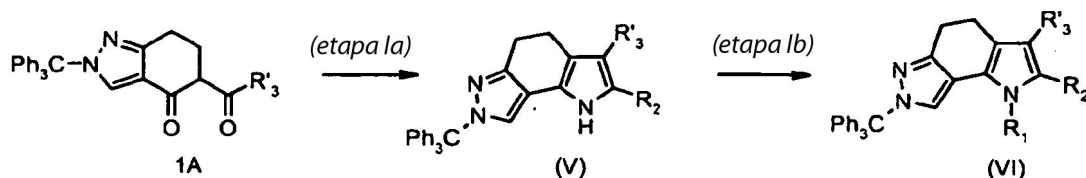


en la que R_1 , R_2 son como se han definido antes y R_5 es un grupo alquilo, para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa o IIb como se ha definido antes, R_1 es como se ha definido antes, R_2 es COOH y R_3 es $COOR_5$ donde R_5 es como se ha definido antes; y

- 15
- convertir opcionalmente un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Esquema 1 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de los compuestos de partida de la fórmula VI:

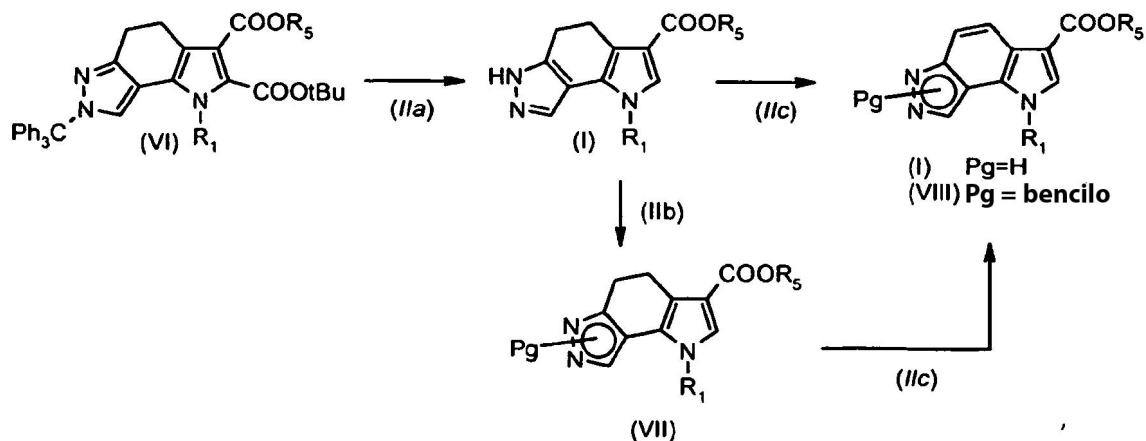
Esquema 1



- 20
- Se prepara éster etílico del ácido oxo-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-acético de fórmula **1A** a partir de 1,3-ciclohexanodiona como se describe por D'Alessio et al. en el documento W02003070236. El núcleo de pirazoloindol de **V** se origina a partir de una ciclocondensación catalizada por complejo de rodio entre isocianatoacetato de terc-butilo y compuesto **1A** (etapa la), como se describe por Takaya et al. Organic Letters 2001, 3, 421. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aromático como tolueno calentando a aproximadamente 80°C durante 2-5 horas. La N-
- 25
- alquilación del pirrol (etapa lb) se lleva a cabo tratando **V** con el agente alquilante conveniente, lo más frecuente, un haluro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato alcalino como carbonato de cesio, en disolventes apróticos como DMF y calentando hasta aproximadamente 70°C durante unas pocas horas. Este protocolo recurrente se denominará en lo sucesivo "el procedimiento convencional".

- 30
- El Esquema 2 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes, en el que R_5 es grupo terc-butilo para preparar los compuestos éster de la fórmula I, **VII** y **VIII** y P_g es un grupo bencilo:

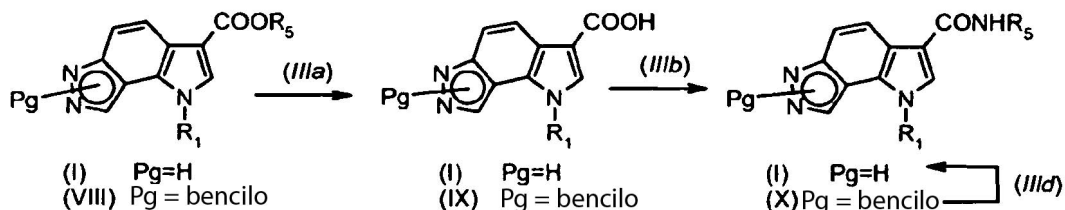
Esquema 2



El diéster VI se desprotege al mismo tiempo y se descarboxila (etapa IIa) calentando a reflujo en medio ácido, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico 2N en etanol, proporcionando así el éster I que se puede oxidar directamente al éster totalmente aromático I por medio de diclorodicianoquinona en dioxano a reflujo (etapa IIc) o se puede proteger (etapa IIb) como compuesto VII bencilado con el procedimiento convencional y aromatizarse hasta VIII (etapa IIc).

El Esquema 3 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes en el que Pg es un grupo bencilo, para preparar los compuestos de carboxilo y carboxamido de la fórmula I:

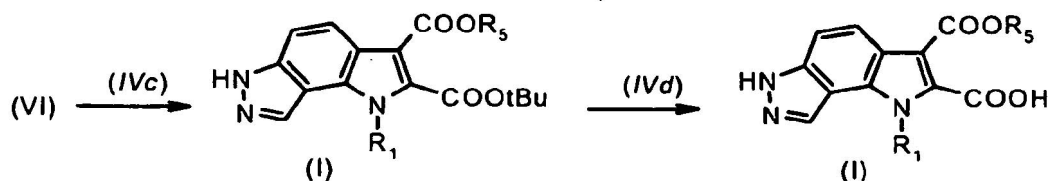
Esquema 3



La saponificación con éster de I o VIII (etapa IIIa) en condiciones básicas libera ácidos I o IX que se pueden amidar (etapa IIIb) por muchos protocolos, por ejemplo, con complejo de hidroxibenzotriazol-amoniaco y tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Esta reacción, empleada aquí para la preparación de amidas primarias, no obstante, es susceptible para una diversidad de aminas para formar amidas secundarias, donde R₅ no es hidrógeno. Finalmente, el derivado X se puede desproteger (etapa IIIc) a I mediante la retirada oxidativa del grupo bencilo en condiciones básicas, como se describe por Haddach et al. Tetr.Lett. 2002, 43, 399.

Un ejemplo del procedimiento alternativo descrito antes se muestra en el Esquema 4, en el que el compuesto de fórmula VI se oxida directamente (etapa IVc) con el protocolo ya visto en el Esquema 2 y el compuesto I de diéster así obtenido se hidroliza de forma selectiva en la posición 2 usando ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente (etapa IVd).

Esquema 4



De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es (IIa) o (IIb), R₁ es alquilo, R₂ es H o un grupo -COOR₅ y R₃ es un grupo -COOR₅ o CONHR₅ donde R₅ es como

se ha definido antes.

Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos antes son:

A1: éster etílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;

B1: éster etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;

5 **B2:** ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;

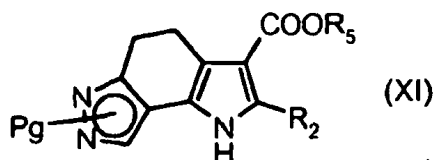
B3: amida del ácido 1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;

C3: éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico;

y **C4:** éster 3-etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico.

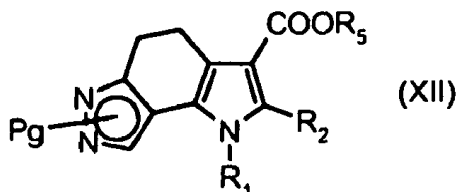
10 Con más detalle, la presente invención proporciona un segundo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa o IIb como se ha definido antes y R₁ es un grupo alquilo, comprendiendo el procedimiento:

- alquilar el compuesto de fórmula XI en el anillo pirrol:



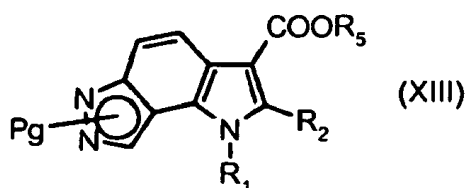
15 en la que Pg es como se ha definido antes, R₂ es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y R₅ es un grupo alquilo, con el procedimiento convencional;

- oxidar el compuesto el compuesto resultante de la fórmula XII,



en la que R₁ es un grupo alquilo y Pg, R₂ y R₅ son como se han definido antes;

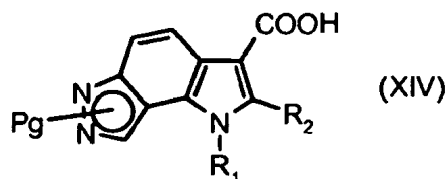
- hidrolizar el compuesto resultante de fórmula XIII:



20

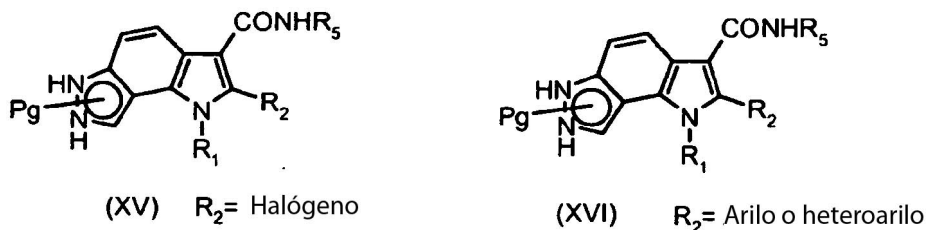
en la que R₁, Pg, R₂ y R₅ son como se han definido antes;

- hacer reaccionar el compuesto ácido resultante de la fórmula XIV:



25 en la que R₁, Pg y R₂ son como se han definido antes, con un compuesto de amina de la fórmula R₅-NH₂, en la que R₅ es hidrógeno o grupo alquilo;

- y opcionalmente (hetero)arilar el compuesto resultante de la fórmula XV:



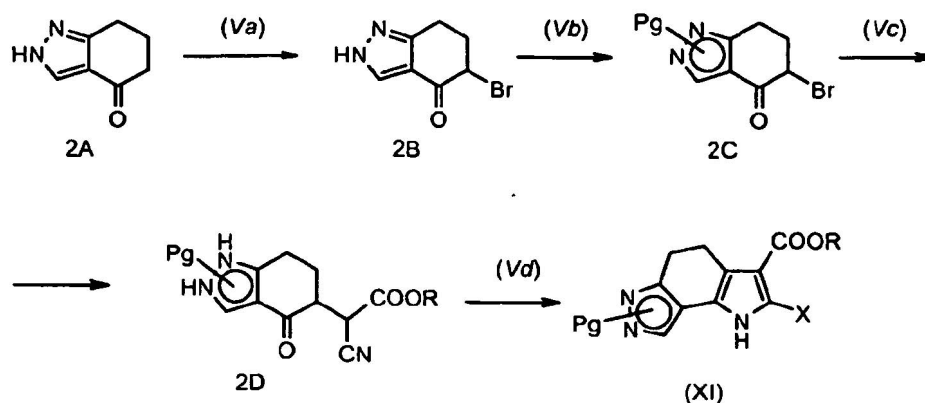
en la que Pg, R₁ y R₅ son como se han definido antes, y R₂ es átomo de halógeno o grupo arilo o heteroarilo;

5 • retirar el grupo protector de nitrógeno de los compuestos de la fórmula **XV** o **XVI** como se ha definido para obtener así un compuesto de la fórmula **I** en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula **IIa** o **IIb** como se ha definido antes, R₁ es como se ha definido antes, R₂ es halógeno y R₂ es grupo arilo o heteroarilo y R₃ es CONHR₅ donde R₅ es como se ha definido antes; y

• opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula **I** en otro compuesto diferente de fórmula **I** y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Esquema 5 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de los compuestos de partida de la fórmula **XI**:

Esquema 5



10

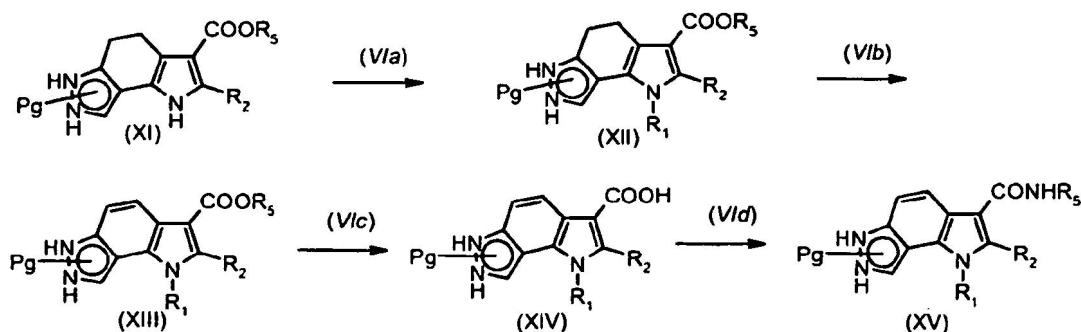
Se prepara tetrahidro-indazol-4-on **2A** a partir de 1,3-ciclohexanodiona como se describe por D'Alessio et al. en el documento WO2003070236. La bromación de **2A** con bromo en ácido acético (*etapa Va*), proporciona bromo-tetrahidro-indazol-4-ona **2B** que se protege con un grupo protector, por ejemplo, un grupo bencilo (*etapa Vb*), para proporcionar **2C**. El cianoéster **2D** se obtiene reemplazando bromo por cianoacetato de etilo (*etapa Vc*), usando un procedimiento similar al descrito por Murineddu et al. Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 754, basado en el uso de un cianoacetato en presencia de carbonato potásico en N,N-dimetilformamida. La posterior ciclación y formación del anillo de pirrol del compuesto **XI** (*etapa Vd*) se obtiene por una ciclación de tipo Pinner en medio ácido (con ácido clorhídrico o bromhídrico), un protocolo publicado por Foley et al. Tetr. Lett. 1994, 35, 5989.

15

El Esquema 6 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos intermedios críticos de la fórmula **XV**:

20

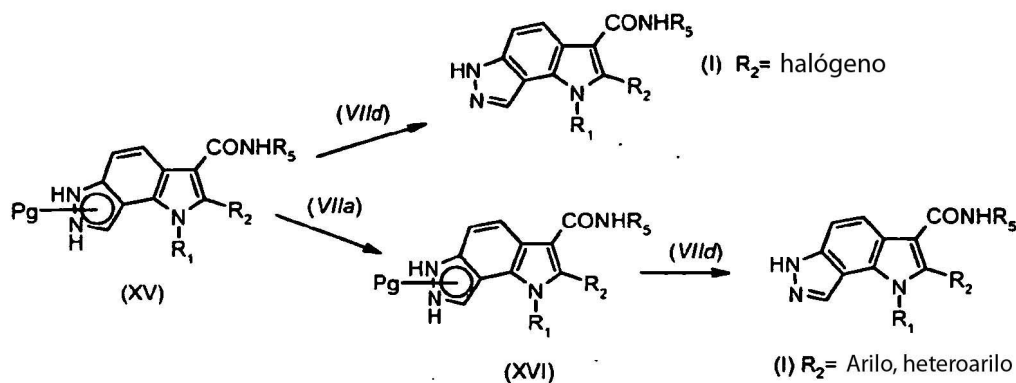
Esquema 6



La N-alquilación del pirrol del compuesto **XI** (*etapa VIa*) se consigue con el procedimiento convencional, y la oxidación (*etapa VIb*) del compuesto **XII** obtenido a **XIII** se obtiene tratando con DDQ en dioxano a reflujo. La saponificación con éster (*etapa VIc*) en condiciones básicas proporciona ácidos **XIV** que se pueden amidar (*etapa VIa*) a **XV** mediante muchos protocolos, por ejemplo, con complejo de hidroxibenzotriazol-amoníaco y O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Esta reacción, empleada aquí para la preparación de amidas primarias, es no obstante apta para una diversidad de aminas para formar amidas secundarias, donde R₅ no es hidrógeno.

El Esquema 7 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos finales de la fórmula I:

Esquema 7



La retirada del grupo protector bencilo (*etapa VIIb*) para proporcionar la amida **I** se lleva a cabo en condiciones oxidantes básicas con terc-butóxido potásico en dimetilsulfóxido.

El acceso a la serie 2-arilo o heteroarilo, representada por el compuesto **XVI**, está garantizado por la formación de una unión biarilo conseguida tratando el haluro **XV** con un derivado de ácido borónico en presencia de paladio como catalizador y carbonato sódico como base (*etapa VIIa*), de acuerdo con los protocolos de acoplamiento de Suzuki que son bien conocidos en la técnica. La reacción es apta para una diversidad de ácidos borónicos sustituidos con arilo o heteroarilo. La secuencia se completa por la retirada del grupo bencilo con el fin de obtener **I** (*etapa VIIb*).

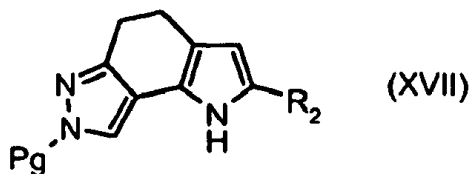
De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es (IIa) o (IIb), Y es un doble enlace, R₁ es alquilo, R₂ es halógeno o un grupo (hetero)arilo y R₃ es CONHR₅.

Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

C1: amida del ácido 2-cloro-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico; y **C2**: amida del ácido 1-metil-2-fenil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico.

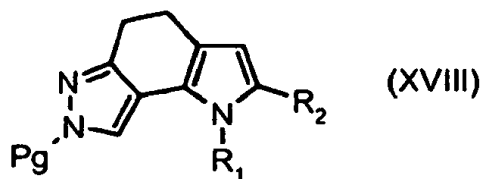
Con más detalle, la presente invención proporciona un tercer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula **IIa** o **IIb** como se ha definido antes y R₁ no es átomo de hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

- alquilar el compuesto de la fórmula **XVII**:



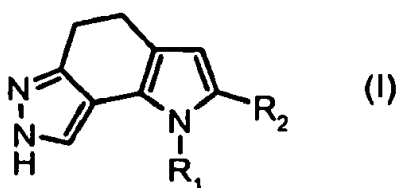
en la que Pg es como se ha definido antes y R₂ es un grupo -COOR'₅ donde R'₅ es como se ha definido antes;

- desproteger el compuesto resultante de la fórmula XVIII:



en la que R₁ es alquilo y Pg y R₂ son como se han definido antes;

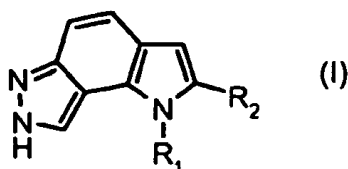
- oxidar el compuesto resultante I:



5

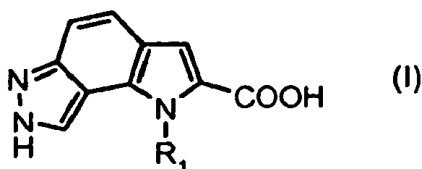
en la que R₁, P_g y R₂ son como se han definido antes;

- hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula I:



en la que R₁ y R₂ son como se han definido antes, con una base;

- hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula I:



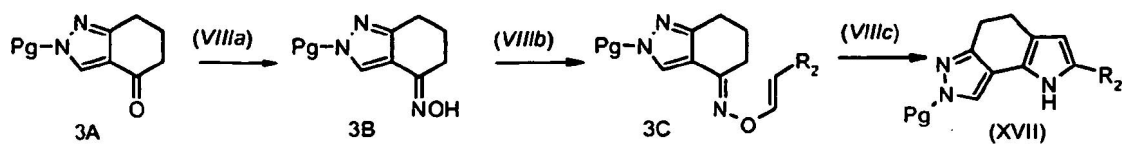
en la que R₁ es como se ha definido antes, con un compuesto de amina de la fórmula R₅-NH₂, en la que

- R₅ es hidrógeno o grupo alquilo; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa o IIb como se ha definido antes, R₁ es como se ha definido antes, R₂ es CONHR₅ donde R₅ es como se ha definido antes; y
- opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

El Esquema 8 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de los compuestos de partida de la fórmula XVII:

Esquema 8



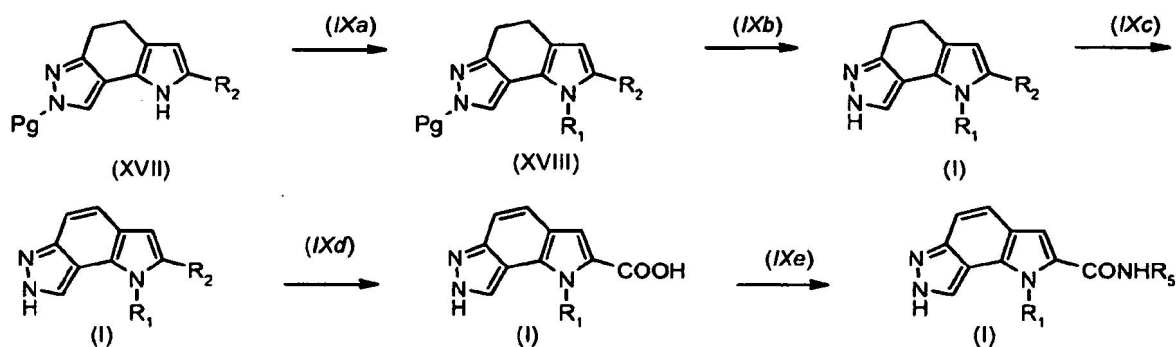
- La formación de oxima se lleva a cabo (*etapa VIIIa*) sobre el compuesto protegido, por ejemplo, como derivado tritilo, tetrahidro-indazol-4-ona **3A** que se puede preparar a partir de 1,3-ciclohexanodiona como se describe por D'Alessio et al. en el documento WO2003070236. La oxima **3B** se hace reaccionar con propiolato de metilo (*etapa VIIIb*) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y la O-viniloxima **3C** resultante sufre transposición y ciclación cuando se calienta pura a aproximadamente 150°C (*etapa VIIIc*), originando así la estructura XVII, en condiciones similares a

20

las descritas por Pinna et al. Journal of Chemical Research, Synopses 1990,11, 360.

El Esquema 9 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos finales de la fórmula I:

Esquema 9



- 5 La N-metilación en pirrol del compuesto **XVII** (*etapa IXa*) se produce tratando con yoduro de metilo e hidruro sódico a temperatura ambiente, una reacción que es apta para una diversidad de diferentes haluros. La retirada convencional del grupo tritilo del compuesto **XVIII** en medio ácido (*etapa IXb*), conduce a **I** que se oxida (*etapa IXc*), por medio de diclorodicianoquinona en dioxano a reflujo. La hidrólisis del éster (*etapa IXd*) se lleva a cabo con hidrólisis básica convencional con hidróxido sódico en metanol a reflujo, mientras que la amidación (*etapa IXe*) se lleva a cabo con amoníaco acuoso concentrado después de activación del ácido, por ejemplo, con tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio en acetonitrilo. Esta reacción, empleada aquí para la preparación de amidas primarias, es no obstante apta para una diversidad de aminas para formar amidas secundarias, donde R₅ no es hidrógeno.

15 De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener compuestos de fórmula I, en la que A es (IIa) o (IIb), R₁ es alquilo, R₂ es grupo COOR₅ o CONHR₅ y R₃ es hidrógeno.

Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

A2: éster metílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico;

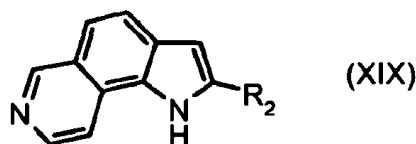
D1: éster metílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico;

D2: ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico;

20 y **D3**: amida del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico.

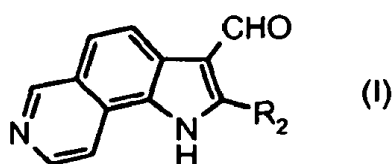
Con más detalle, la presente invención proporciona un primer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes y R₁ es átomo de hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

- formular un compuesto de fórmula **XIX**



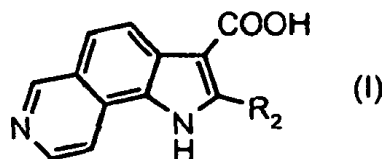
25 en la que R₂ es un grupo arilo o heteroarilo;

- oxidar el compuesto resultante de la fórmula I:



en la que R₂ es como se ha definido antes,

- hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula I:

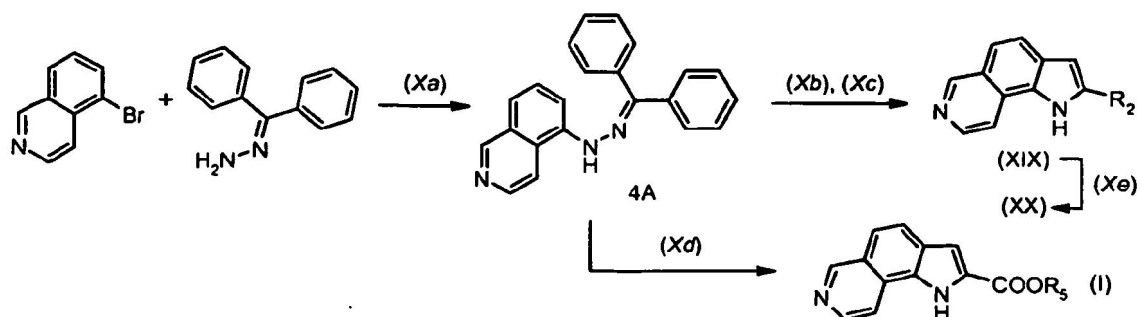


5 en la que R_2 es como se ha definido antes, con un compuesto de amina de la fórmula R_5-NH_2 , en la que R_5 es átomo de hidrógeno o grupo alquilo; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, R_2 es como se ha definido antes, R_3 es $CONHR_5$ donde R_5 es como se ha definido antes; y

- opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Esquema 10 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de los compuestos de partida de la fórmula XIX:

Esquema 10



10

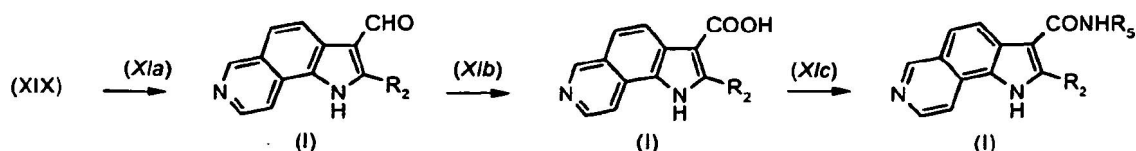
La N-arilbenzofenona hidrazona **4A** cristalina estable se prepara (*etapa Xa*) a partir de 5-bromo-isoquinolina y benzofenona hidrazina disponibles de forma comercial, mediante el protocolo de Buchwald, empleando acetato de paladio como catalizador y terc-butóxido sódico como base.

15 Cuando se somete a condiciones de síntesis de indol de Fischer, la hidrazona **4A** produce bien compuestos **XIX**, en los que R_2 es un grupo arilo o heteroarilo, si se calienta con (hetero)aril etanonas en condiciones ácidas (*etapas Xb y Xc*), o compuestos **I**, en los que R_2 es un grupo éster con R_5 alquilo, si se calienta con etilpiruvato en medio ácido (*etapa Xd*), de acuerdo con un protocolo similar al descrito por Wagaw et al. JACS, 1999, 121, 10251.

20 Cuando en los compuestos **XIX** R_2 es grupo haloarilo, por ejemplo, 4-bromofenilo, el radical halógeno puede reemplazarse con una amina, por ejemplo, 4-metil-piperazina o 4-morfolina, calentando el compuesto **XIX** en presencia de acetato de paladio, terc-butóxido sódico y (2-bifenil)diclohexil fosfina, de acuerdo con el protocolo de Buchwald (*etapa Xe*), una reacción bien conocida, apta para una diversidad de diferentes aminas, proporcionando así compuestos de fórmula **XX** en la que R_2 es un grupo aminoarilo.

El Esquema 11 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los diversos compuestos de la fórmula I a partir de compuestos **XIX**:

Esquema 11



25

Los compuestos **XIX**, en los que R_2 es un grupo arilo o heteroarilo, se formilan (*etapa Xia*) mediante la reacción de Rieche con éter diclorometil metílico y tricloruro de aluminio. Los aldehídos **I** se oxidan (*etapa Xib*) bajo condiciones neutras suaves de Pinnick con clorito sódico, ácido sulfúrico e hidrogenofosfato sódico a ácidos carboxílicos **I**. La amidación se garantiza finalmente (*etapa Xic*) haciendo reaccionar ácidos **I** con hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y complejo de hidroxibenzotriazol-amoniaco o una amina conveniente en presencia de hidroxibenzotriazol, en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. En el caso citado, la amina

30

usada puede contener un grupo protector, por ejemplo, un grupo Boc, que se puede retirar por hidrólisis ácida con el fin de finalizar la secuencia de reacciones.

De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es III, Y es un doble enlace, R₁ es hidrógeno, R₂ es grupo COOR₅ o (hetero)arilo y R₃ es hidrógeno, formilo, COOR₅ o CONHR₅.

Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

G1: 2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbaldehído;

G2: ácido 2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;

G3: amida del ácido 2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;

10 **G4:** 2-(4-bromo-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbaldehído;

G5: ácido 2-(4-bromo-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;

G6: amida del ácido 2-(4-bromo-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;

G7: 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbaldehído;

15 **G8:** éster terc-butílico del ácido {(S)-3-fenil-2-[(2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propil}-carbámico;

G9: ((S)-2-amino-1-bencil-etil)-amida del ácido 2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;

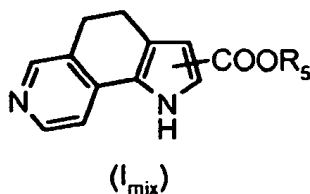
H1: 2-piridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbaldehído;

H2: ácido 2-piridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico ;

H3: amida del ácido 2-piridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;

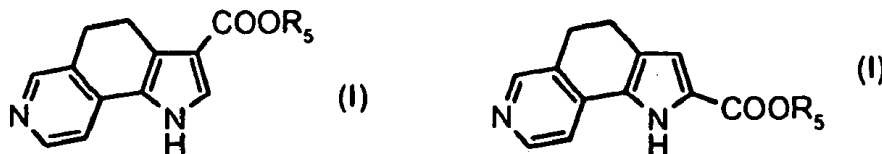
20 Con más detalle, la presente invención proporciona un segundo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, comprendiendo el procedimiento:

- separar por cromatografía una mezcla de compuestos de fórmula I_{mix}:



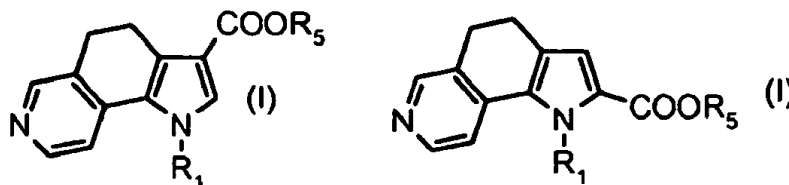
25 en la que R₅ es un grupo alquilo;

- opcionalmente alquilar los dos compuestos éster regioisómeros individuales resultantes de la fórmula I:



en la que R₅ es grupo alquilo, y

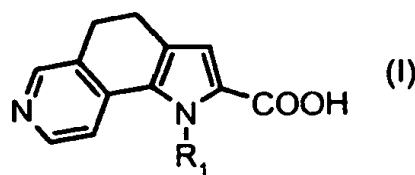
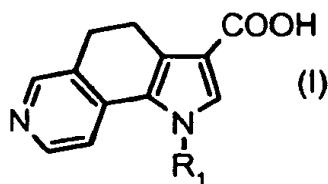
- hidrolizar los compuestos resultantes de la fórmula I:



30

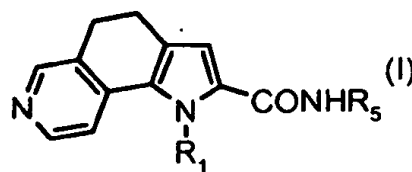
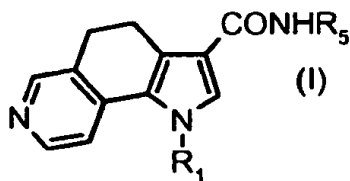
en la que R_1 es hidrógeno o grupo alquilo y R_5 es grupo alquilo;

- hacer reaccionar los compuestos resultantes de la fórmula I:



5 en la que R_1 es como se ha definido antes, con un compuesto de amina de la fórmula R_5-NH_2 , donde R_5 es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que opcionalmente contiene un grupo protector de amino; y

- opcionalmente retirar el grupo protector de N del grupo R_5 del compuesto resultante de la fórmula I:

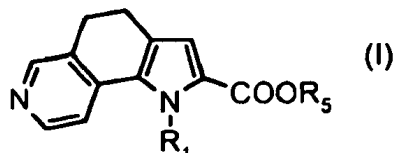


en la que R_1 es como se ha definido antes, y R_5 es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que opcionalmente contiene un grupo protector de amino;

10 para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, R_2 es átomo de hidrógeno o grupo $CONHR_5$, R_3 es átomo de hidrógeno o grupo $CONHR_5$ y R_5 es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y

- opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 • o hacer reaccionar el regioisómero último de fórmula I:

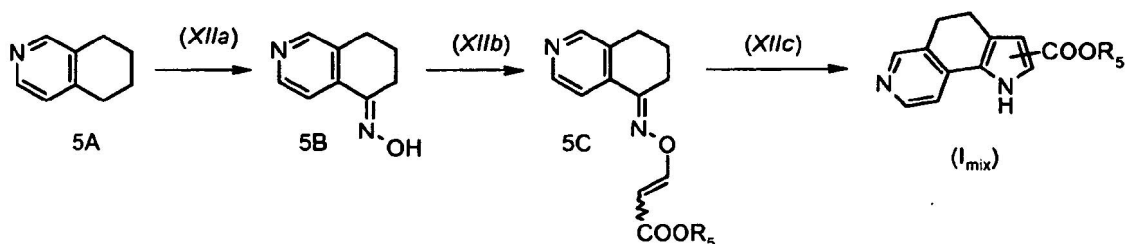


en la que R_1 es hidrógeno o alquilo y R_5 es como se ha definido antes;

20 con un compuesto de amina de la fórmula R_5-NH_2 , donde R_5 es hidrógeno; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, R_1 es como se ha definido antes, R_2 es $CONHR_5$ donde R_5 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno;

El Esquema 12 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de la mezcla de reacción de la fórmula I_{mix} :

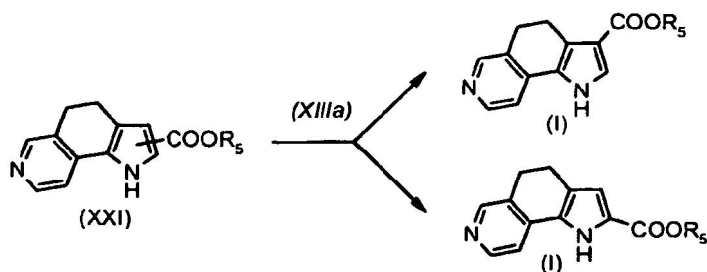
Esquema 12



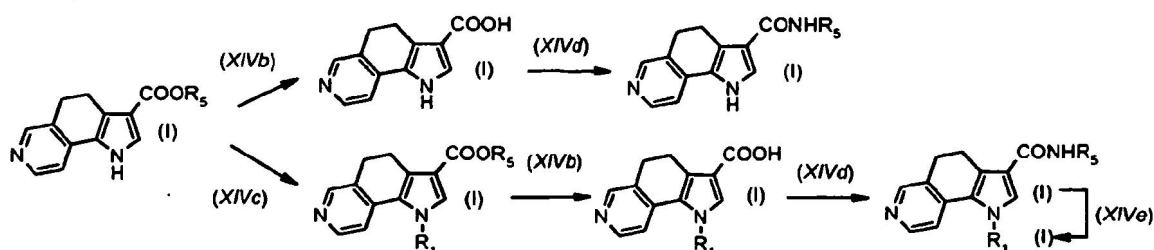
25 Se convierte en oxima directamente tetrahidroisoquinolina **5A** comercial (*etapa XIIa*) a **5B** con nitrito de terc-butilo y terc-butóxido potásico usando el procedimiento descrito por Lardenois et al. Synth.Comm. 1996, 26, 2305. La reacción de **5B** (*etapa XIIb*) con propionato de metilo en dimetilsulfóxido conduce a O-viniloxima **5C** que, tras llevar a reflujo en xileno con ácido p-toluenosulfónico (*etapa XIIc*), se transpone y cicla proporcionando una mezcla 1:1 de dos estructuras de dihidropirrolisoquinolina regioisómeras I_{mix} , en condiciones similares a las descritas por Pinna et

al. Journal of Chemical Research, Synopses 1990, 11, 360. Los Esquemas 13, 14 y 15 siguientes muestran un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I y para convertirlos en otros compuestos de fórmula I:

Esquema 13

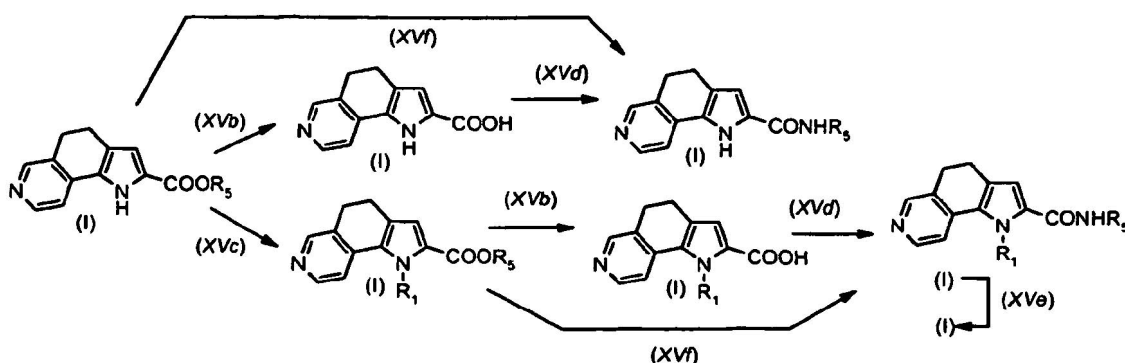


Esquema 14



5

Esquema 15



Los dos isómeros de posición I se pueden separar por cromatografía en columna (*etapa XIIIa*). Los ésteres de dihidropirrolisoquinolina I regioisómeros se transforman independientemente en las amidas I deseadas, de acuerdo con los mismos procedimientos que son, en orden, hidrólisis de éster en condiciones básicas (*etapa XIVb y XVb*), precedida opcionalmente (*etapa XIVc y XVc*) por N-alkilación del anillo pirrol, llevada a cabo usando haluros de alquilo o trifluorometanosulfonatos e hidruro sódico, y amidación (*etapa XIVd y XVd*) llevada a cabo haciendo reaccionar ácidos I con hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y complejo de hidroxibenzotriazol-amoniaco o una amina conveniente en presencia de hidroxibenzotriazol, en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Cuando se requiera, la hidrólisis ácida (*etapa XIVE y XVe*) del grupo protector de N Boc presente en el grupo R₅ finaliza la secuencia de reacciones. De forma alternativa, el compuesto de fórmula I, que tiene el grupo éster situado en posición 2, se puede convertir directamente en la amida I (*etapa XVf*), calentando con amoniaco concentrado acuoso en un recipiente cerrado. De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es III, Y es un enlace sencillo, R₁ es átomo de hidrógeno o grupo alquilo, R₂ es átomo de hidrógeno, grupo COOR₅ o CONHR₅ y R₃ es átomo de hidrógeno, grupo COOR₅ o CONHR₅.

20 Preferiblemente, compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

E1: 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo;

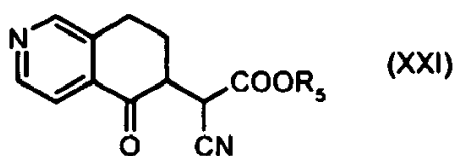
E3: 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo;

E4: 1-(2-amino-2-oxoetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo;

- E5:** 1-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxilato de metilo;
- E6:** ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- E7:** ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- E8:** ácido 1-(carboximetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- 5 **E9:** ácido 1-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- E10:** amida del ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- E11:** {(2*S*)-2-[(4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-ilcarbonil)amino]-3-fenilpropil}carbamato de *tert*-butilo;
- E12:** [(2*S*)-3-fenil-2-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-il]carbonil)amino]propil]carbamato de *tert*-butilo;
- 10 **E13:** {3-[3-((1*S*)-1-bencil-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)carbamoil]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-1-il]propil}carbamato *tert*-butilo;
- E14:** *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletíl]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- E15:** *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletíl]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- E16:** *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletíl]-1-(3-aminopropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- 15 **E17:** 1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo;
- E18:** ácido (2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- E19:** ácido 1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- E20:** {(2*S*)-3-fenil-2-({[1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-il]carbonil)amino]propil}carbamato de *tert*-butilo;
- 20 **E21:** *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletíl]-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- L1:** 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxilato de metilo;
- L2:** ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxílico;
- L3:** amida del ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxílico;
- L4:** ácido 2,2,2-(trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxílico;
- 25 **L5:** {(2*S*)-2-[(4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-ilcarbonil)amino]-3-fenilpropil}carbamato de *tert*-butilo;
- L6:** *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletíl]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxamida;
- L8:** [(2*S*)-3-fenil-2-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-il]carbonil)amino]propil]carbamato de *tert*-butilo;
- L9:** *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletíl]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxamida;
- 30 y **L10:** 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxilato de metilo.

Con más detalle, la presente invención proporciona un tercer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes y R₁ es hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

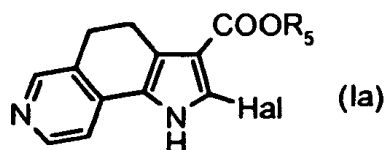
- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXI:



35

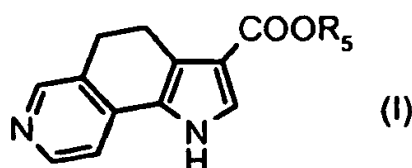
en la que R₅ es un grupo alquilo, con ácidos halohídricos y ácido acético;

- bien deshalogenar el compuesto de halopirrol resultante de la fórmula I:



en la que Hal es un átomo de halógeno y R₅ es un grupo alquilo; y

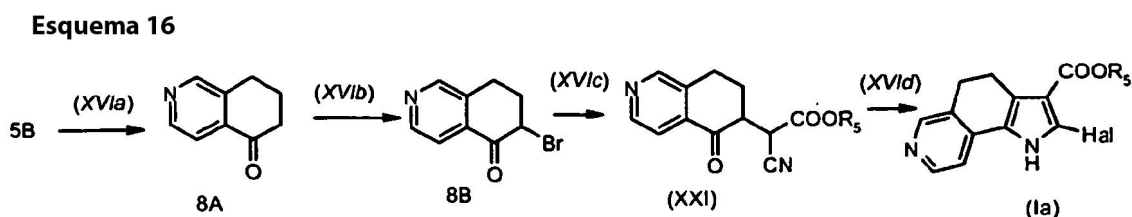
- 5 • hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula I;



en la que R₅ es como se ha descrito antes, para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es COOH; y

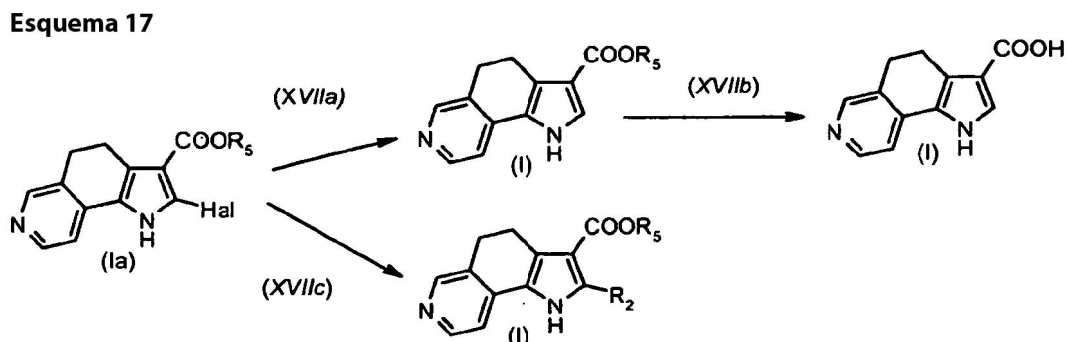
- 10 • opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- o (hetero)arilar el compuesto de halopirrol de la fórmula Ia como se ha definido antes, para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, R₁ es hidrógeno, R₂ es grupo arilo o heteroarilo y R₃ es grupo COOR₅ donde R₅ es como se ha descrito antes; y
- 15 • opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Esquema 16 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de los compuestos de partida de la fórmula XXI y del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula Ia:



- 20 El derivado de ciclohexanona **8A** se aísla después de hidrólisis ácida de la oxima **5B**, (preparada como se ha descrito antes en el Esquema 12, *etapa XVIa*). La bromación (*etapa XVIb*) en alfa a la cetona se obtiene usando bromo en ácido acético o bromuro perbromuro de piridinio en ácido acético con la ayuda de radiación de microondas a 100°C. Se reemplaza el bromo (*etapa XVIc*) con una unidad C-3 por condensación de cianoacetato de etilo en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente como se describe por Murineddu et al. Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 754. La posterior formación (*etapa XVI d*) de halopirrol (**Ia**), donde R₂ es halógeno y R₅ es alquilo, se obtiene con ácidos halohídricos y ácido acético, por una metodología previamente empleada por Foley et al. Tetr.Lett. 1994, 35, 5989.
- 25

El Esquema 17 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I:



5 El halopirrol (**Ia**) bien se deshalogena a (**I**) (*etapa XVIIa*), y se hidroliza en condiciones básicas (*etapa XVIIb*) para proporcionar el ácido (**I**), o se (hetero)arila (*etapa XVIIc*) al análogo de 2-(hetero)arilo (**I**) usando procedimientos de acoplamiento de Suzuki que son bien conocidos en la técnica. La reacción es apta para una diversidad de ácidos borónicos sustituidos con arilo o heteroarilo. De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es III, Y es un enlace sencillo, R₁ es hidrógeno, R₂ es hidrógeno, halógeno, grupo arilo o heteroarilo y R₃ es COOR₅, donde R₅ es hidrógeno o grupo alquilo.

10 Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

E2: éster etílico del ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico.

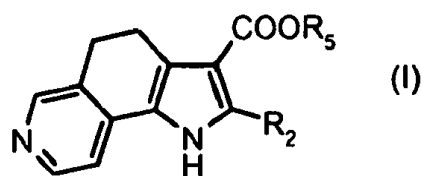
E6: ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico.

F1: hidrobromuro del éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico.

F2: éster etílico del ácido 2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico.

15 y **F3**: éster etílico del ácido 2-*o*-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico. Con más detalle, la presente invención proporciona un cuarto procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes y R₁ no es hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

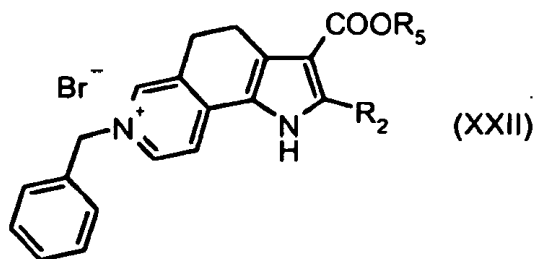
- proteger un compuesto de la fórmula I:



20

en la que R₂ es halógeno o (hetero)arilo y R₅ es alquilo;

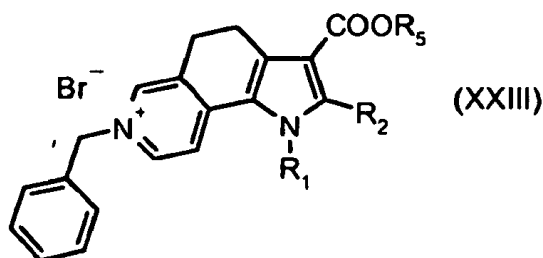
- alquilar el compuesto resultante de la fórmula XXII:



en la que R₂ y R₅ son como se han descrito antes;

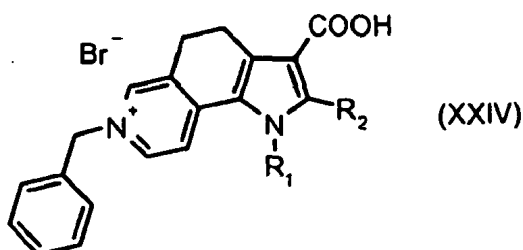
25

- bien desproteger el compuesto resultante de la fórmula XXIII



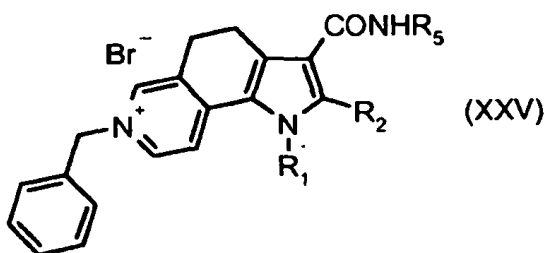
5 en la que R₁ es alquilo, R₂ y R₅ son como se han descrito antes; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, R₁ es alquilo, R₂ es como se ha descrito antes y R₃ es COOR₅ donde R₅ es como se ha descrito antes;

- o hidrolizar un compuesto de la fórmula XXIII como se ha definido antes en medio básico y
- hacer reaccionar el compuesto ácido resultante de la fórmula XXIV:



10 en la que R₁ es como se ha definido antes y R₂ es grupo arilo o heteroarilo con un compuesto de amina de la fórmula R₅-NH₂, donde R₅ es hidrógeno o grupo alquilo; y

- retirar el grupo protector del compuesto resultante de la fórmula XXV:

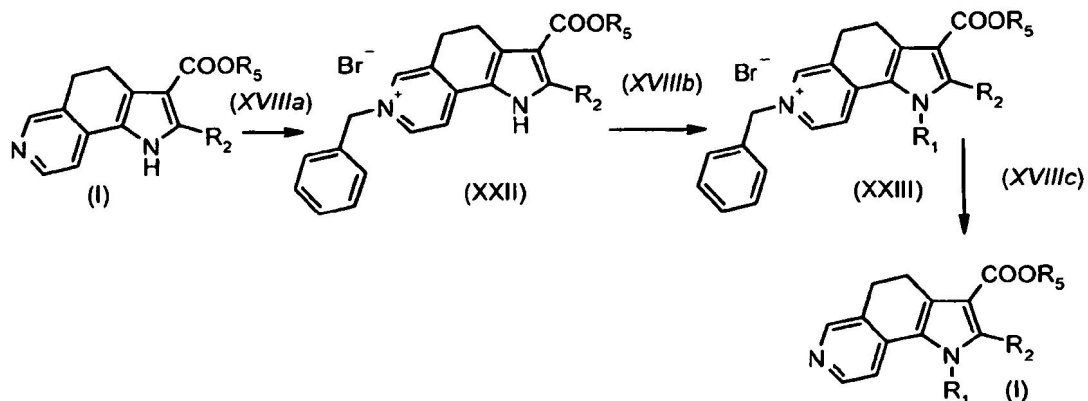


15 en la que R₁, R₂ y R₅ son como se han definido antes; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula III como se ha definido antes, y R₁, R₂ y R₅ son como se han definido antes;

- opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

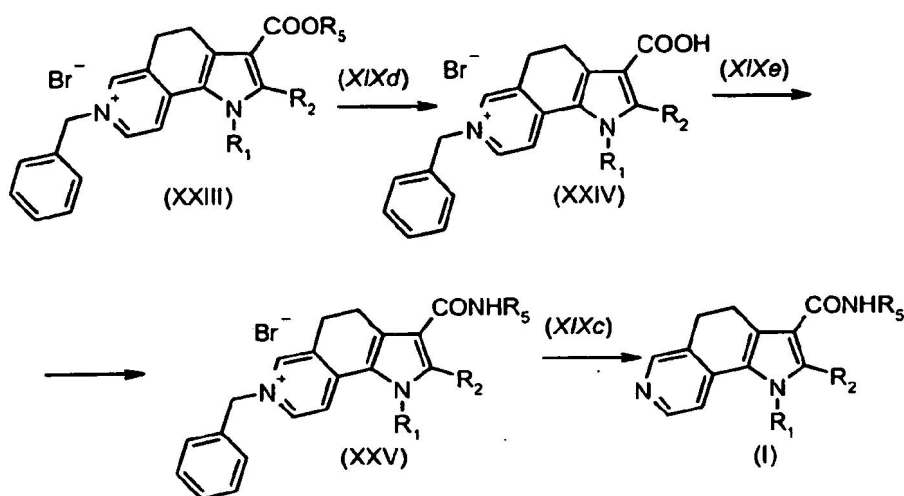
El Esquema 18 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I:

Esquema 18



5 Con el fin de N-alquilar el pirrolo es necesario proteger primero el núcleo de piridina, una precaución conseguida, por ejemplo, por bencilación (*etapa XVIIIa*) con hidruro sódico en tetrahidrofuranoo a temperatura ambiente si R₂ es halógeno, y calentando sin base con radiación por microondas si R₂ es arilo. Después de la N-metilación (*etapa XVIIIb*) con hidruro sódico en tetrahidrofuranoo a temperatura ambiente, el grupo bencilo se retira por vía oxidativa (*etapa XVIIIc*) en condiciones básicas, como se describe por Haddach et al. Tetr.Lett. 2002, 43, 399. El Esquema 19 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I:

Esquema 19



10 De forma alternativa, el compuesto **XXIII** se hidroliza (*etapa XIXd*) en condiciones básicas a ácido carboxílico **XXIV** y se amida (*etapa XIXe*) haciendo reaccionar los ácidos con hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y bien complejo de hidroxibenzotriazol-amoniaco o una amina conveniente en presencia de hidroxibenzotriazol, en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente hasta el compuesto **XXV**, una reacción apta para una diversidad de aminas. La desbencilación (*etapa XIXc*), en condiciones oxidativas básicas, libera los compuestos I de 2-

15 (hetero)arilo finales.

De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es III, Y es un enlace sencillo, R₁ es alquilo, R₂ es halógeno, grupo arilo o heteroarilo y R₃ es COOR₅ donde R₅ es alquilo o CONHR₅, donde R₅ es hidrógeno o grupo alquilo.

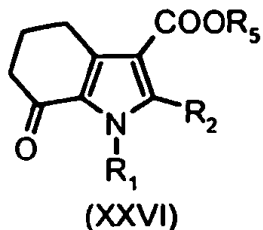
20 Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

F4: éster etílico del ácido 1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico;

F5: amida del ácido 1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico; y **F6:** éster etílico del ácido 2-bromo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico.

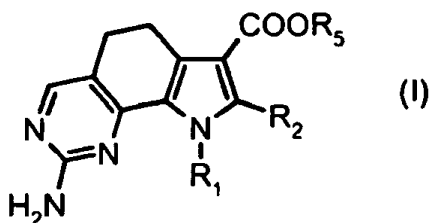
Con más detalle, la presente invención proporciona un primer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IV como se ha definido antes y R₁ no es hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

- activar un compuesto de la fórmula XXVI:



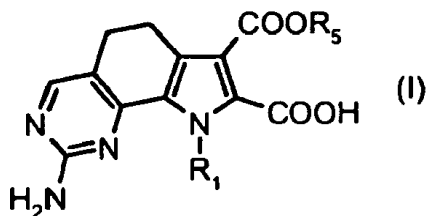
5 en la que R₅ y R₁ representan un grupo alquilo por enaminación alfa al carbonilo, y R₂ es un grupo -COOR'₅ en el que R'₅ es como se ha definido antes; y ciclar el compuesto resultante con guanidina;

- hidrolizar el compuesto resultante de fórmula I



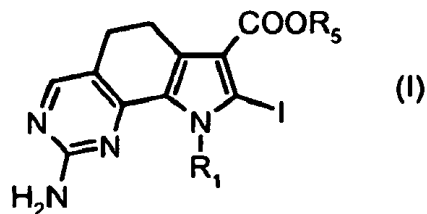
10 en la que R₁, R₂, y R₅ son como se han definido antes, con ácidos;

- halodescarboxilar el compuesto resultante de fórmula I:



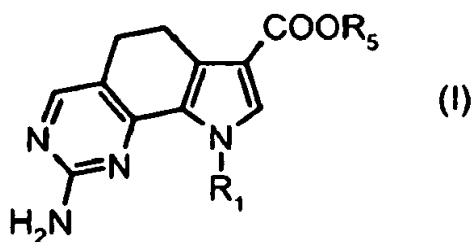
en la que R₁ y R₅ son como se han definido antes;

- 15 • deshalogenar el compuesto resultante de fórmula I con un catalizador de paladio:



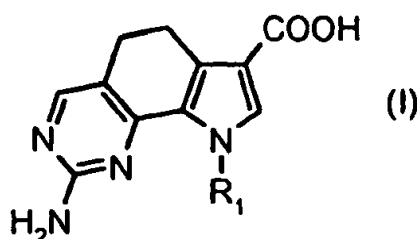
en la que R₁ y R₅ son como se han definido antes;

- hidrolizar el compuesto resultante de fórmula I:



en la que R_1 y R_5 son como se han definido antes en condiciones básicas; y

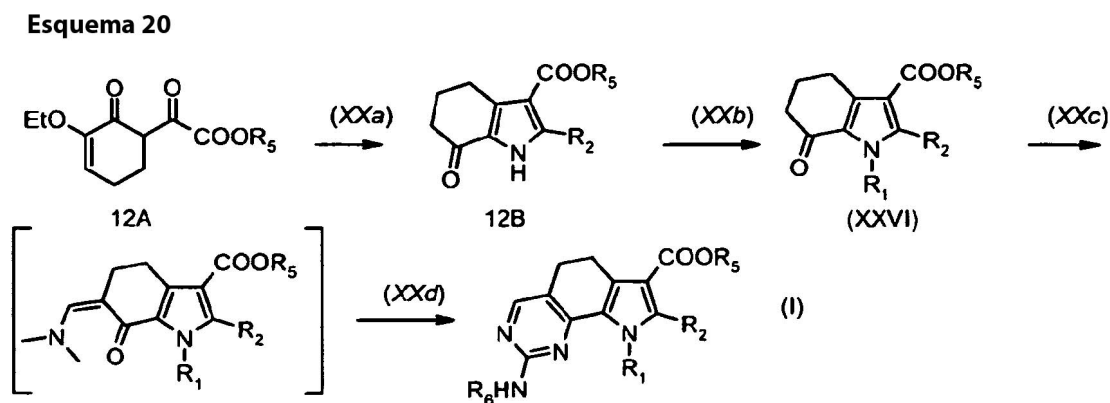
- 5 • hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula I:



en la que R_1 es como se ha definido antes con un compuesto de amida de la fórmula R_5-NH_2 , donde R_5 es hidrógeno o grupo alquilo; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IV como se ha definido antes, R_2 es hidrógeno y R_1 y R_5 son como se han definido antes;

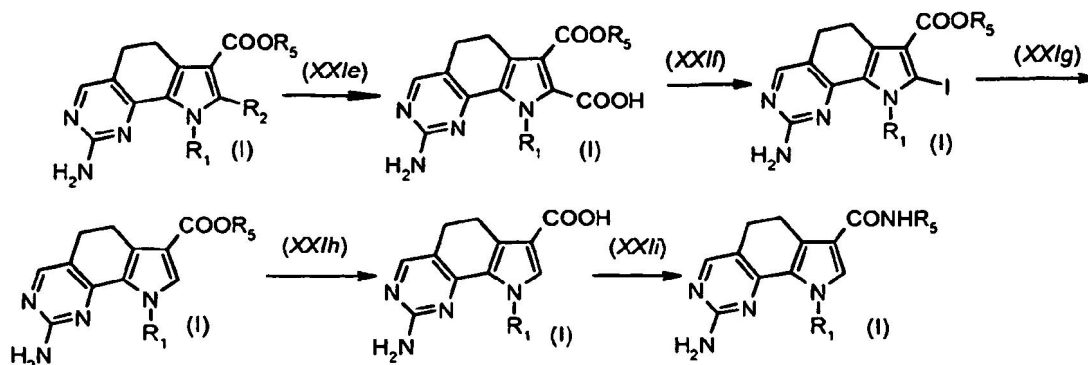
- 10 • opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Esquema 20 siguiente muestra un ejemplo de la preparación de los compuestos de partida de la fórmula XXVI y su conversión a los compuestos deseados de la fórmula I de acuerdo con el procedimiento descrito antes:



- 15 El compuesto **12A**, obtenido a partir de 2-etoxi-2-ciclohexen-1-ona disponible de forma comercial como se describe por Traquandi et al. en el documento WO2004104007, se transforma (*etapa XXa*) en el núcleo tetrahidroindolona de **12B** por una ciclocondensación catalizada por rodio, como se describe por Takaya et al. Organic Letters 2001, 3, 421. El pirrol se alquila por el procedimiento convencional (*etapa XXb*) al derivado de ciclohexanona **XXVI** que, después de activación (*etapa XXc*) por enaminación alfa al carbonilo, usando un protocolo similar al de Takeuchi et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1983, 31, 4355, se cicla con guanidina (*etapa XXd*) para proporcionar el tricyclo I. Esta reacción es apta para una diversidad de guanidinas N-sustituidas para formar compuestos de fórmula I que tienen R_6 diferentes de hidrógeno. El Esquema 21 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I:
- 20

Esquema 21



La hidrólisis selectiva (*etapa XXIe*) del éster conveniente (por ejemplo, terc-butílico) presente en la posición 2 del compuesto I se obtiene en medio ácido, y la descarboxilación de I se completa en dos etapas, mediante yodación descarboxilativa (*etapa XXIf*) con yodo, yoduro potásico y base en alcoholes acuosos, una reacción promovida por Kleinspehn et al. JACS 1954, 76, 5641, seguida por desyodación (*etapa XXIg*) a I, llevada a cabo con tetraquis paladio y formiato sódico en N,N-dimetilformamida, como se describe por Leung et al. Tetr.Lett. 1999, 40, 7189. La saponificación del éster (*XXIh*) se consigue en condiciones básicas y la amidación (*etapa XXIi*) se lleva a cabo como habitualmente, haciendo reaccionar el ácido I con hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y bien complejo de hidroxibenzotriazol-amoníaco o una amina conveniente en presencia de hidroxibenzotriazol, en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

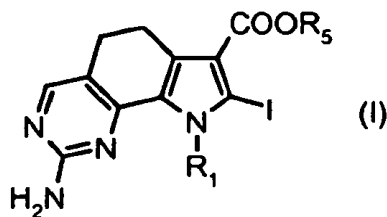
De acuerdo con el procedimiento general descrito antes, se pueden obtener los compuestos de fórmula I, en la que A es IV, Y es un enlace sencillo, R₁ es alquilo, R₂ es hidrógeno, halógeno, o COOR₅ donde R₅ es hidrógeno o alquilo y R₃ es COOR₅, donde R₅ es hidrógeno o alquilo, o CONHR₅, donde R₅ es hidrógeno.

Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

- 15 **M1**: éster etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico;
- M2**: ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-tiaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico;
- M3**: amida del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico;
- N1**: éster etílico del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-tiaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico;
- N5**: éster dietílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico;
- 20 **N6**: éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico;
- y **N7**: éster 3-etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico.

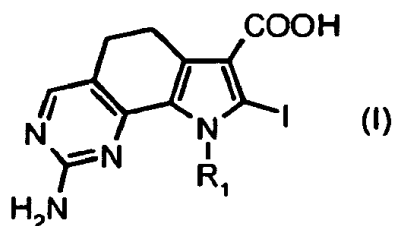
Con más detalle, la presente invención proporciona un segundo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IV como se ha definido antes y R₁ no es hidrógeno, comprendiendo el procedimiento:

- hidrolizar el compuesto de fórmula I



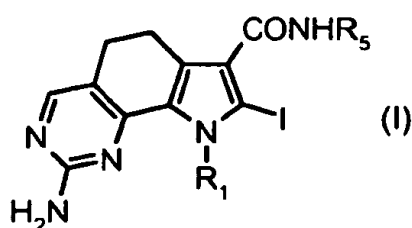
en la que R₁ y R₅ son alquilo, preparado como antes, con una base;

- hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula I



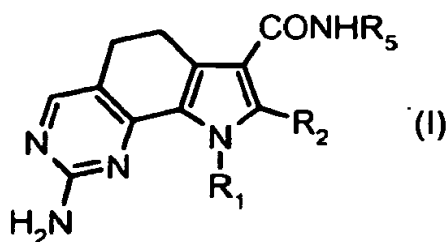
5 en la que R₁ es como se ha definido antes, con un compuesto de amina de la fórmula R₅-NH₂, en la que R₅ es hidrógeno o grupo alquilo;

- (hetero)arilar (etapa c) el compuesto resultante de la fórmula I



en la que R₁ es como se ha definido antes y R₅ es hidrógeno o grupo alquilo;

- oxidar el compuesto resultante de fórmula I



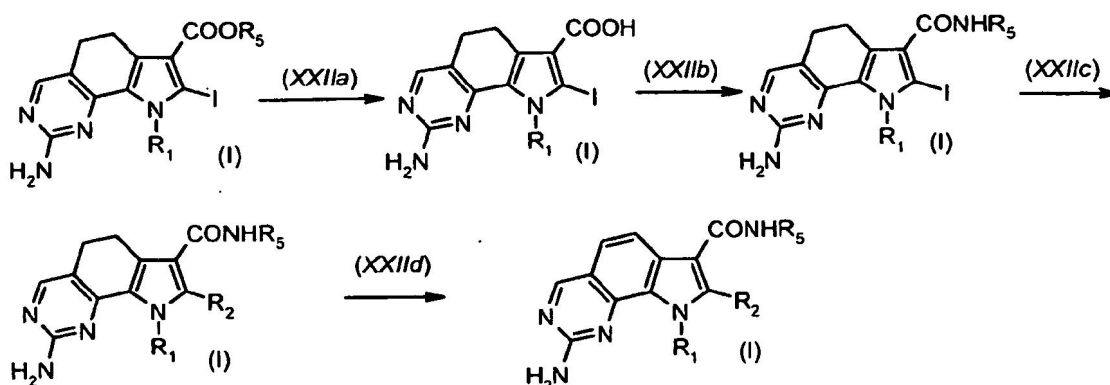
10

en la que R₁ y R₅ son como se han definido antes y R₂ es grupo arilo o heteroarilo; para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IV como se ha definido antes, Y es un doble enlace, R₂ es grupo arilo o heteroarilo y R₁ y R₅ son como se han definido antes; y - opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

El Esquema 22 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I:

Esquema 22



De forma alternativa a la reacción de desyodación mostrada en el Esquema 21, el yodoéster se hidroliza en condiciones básicas (*etapa XXIIa*) y se amida como habitualmente (*etapa XXIIb*) haciendo reaccionar el ácido I con hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y bien complejo de hidroxibenzotriazol-amoníaco o una amina conveniente en presencia de hidroxibenzotriazol, en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. La reacción de (hetero)arilación de yodoamina I (*etapa XXIIc*), a través de procedimientos de acoplamiento de Suzuki, bien conocidos, con el derivado de ácido borónico conveniente y un catalizador de paladio, por ejemplo, diclorotriphenilfosfinapaladio, proporciona el compuesto I. La reacción es apta para una diversidad de ácidos borónicos sustituidos con arilo o heteroarilo. La oxidación opcional (*etapa XXIIId*) al compuesto totalmente aromático I se consigue con paladio sobre carbón en xileno a reflujo. Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

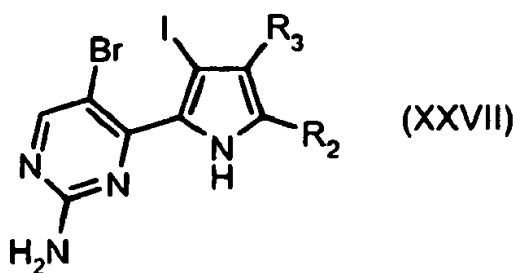
N2: ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico;

N3: amida del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico;

N4: amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico;

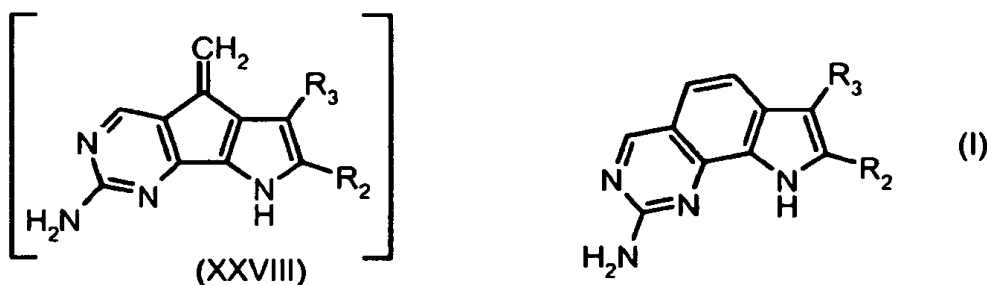
y **N10:** amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico. Con más detalle, la presente invención proporciona un tercer procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IV como se ha definido antes y **R₂** es un grupo arilo o heteroarilo, comprendiendo el procedimiento:

- unir con puente los anillos heteroaromáticos del compuesto de fórmula **XXVII**:



en la que **R₂** es grupo (hetero)arilo y **R₃** es bien un grupo -COOR₅, donde **R₅** es un grupo alquilo, o un grupo CONHR'₅, donde **R'₅** es hidrógeno o alquilo, mediante el protocolo de reacción de Stille:

- alquilar el compuesto resultante de la fórmula I después de su fácil aislamiento a partir de la mezcla obtenida que contiene también un compuesto de la fórmula **XXVIII**:



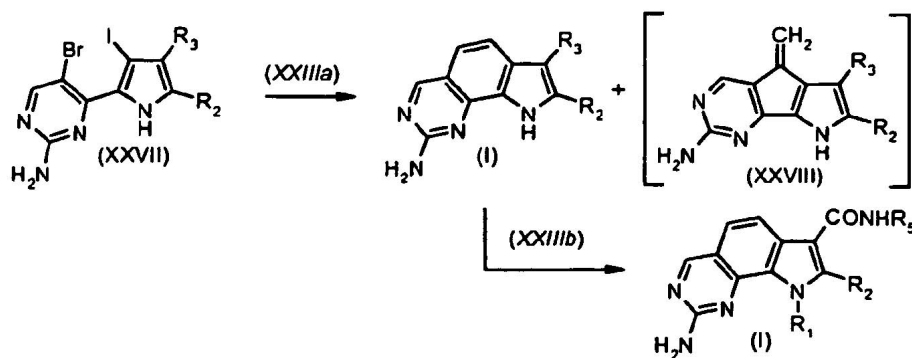
en la que **R₂** y **R₃** son como se han descrito antes, para obtener así un compuesto de la fórmula I en la que A representa un heterociclo condensado de la fórmula IV como se ha definido antes, Y es un doble enlace, **R₁** es alquilo, **R₂** y **R₃** son como se han definido antes; y

- opcionalmente convertir un compuesto resultante de fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

Los yodobromopirroles **XXVII** de partida se aseguran a partir de 1-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-bromo-etanona y éster etílico del ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico, como se describe en el documento EP06111766. El Esquema 23 siguiente muestra un ejemplo del procedimiento descrito antes para preparar los compuestos de la fórmula I:

Esquema 23



- 5 Los compuestos **XXVII**, expuestos a las condiciones de reacción de Stille (*etapa XXIIIa*), originan una mezcla 1:1 de los compuestos isoméricos **I** y **XXVIII**, que se pueden separar fácilmente por cromatografía. Finalmente, se puede alquilar un compuesto de fórmula **I** (*etapa XXIIIb*) con el procedimiento convencional para dar amidas **I**.

Preferiblemente, los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento son:

N8: éster etílico del ácido 8-amino-2-fenil-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico;

- 10 **N9**: amida del ácido 8-amino-2-fenil-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico; y **N10**: amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico.

Farmacología

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína cinasa y, por tanto, son útiles, por ejemplo, para limitar la proliferación no regulada de células tumorales.

- 15 En terapia se pueden usar en el tratamiento de diversos tumores, tales como los detallados anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos de proliferación celular tales como psoriasis, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis y estenosis y reestenosis postquirúrgicas en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7

- 20 La actividad inhibidora de supuestos inhibidores de Cdc7 y la potencia de compuestos seleccionados se determina mediante un procedimiento de ensayo basado en el uso de tecnología de captura en resina Dowex.

El ensayo consiste en la transferencia del resto fosfato marcado con radiactividad por la cinasa a un sustrato aceptor. El producto marcado con ^{33}P resultante se separa del trazador sin reaccionar, se transfiere a un cóctel de centelleo y se mide la luz emitida en un contador de centelleo.

- 25 El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/Dbf4 se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se trans-fosforila el sustrato MCM2 por el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP marcado con $\gamma^{33}\text{-ATP}$. La reacción se detiene mediante la adición de resina Dowex en presencia de ácido fórmico. Las partículas de resina Dowex capturan el $\gamma^{33}\text{-ATP}$ y lo arrastran al fondo de pocillo mientras que el sustrato MCM2 fosforilado con ^{33}P permanece en solución. Se recoge el líquido sobrenadante, se transfiere a placas Optiplate y se evalúa el grado de fosforilación del sustrato mediante recuento β .

- 30 El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/Dbf4 se llevó a cabo en placas de 96 pocillos de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se añadieron a cada pocillo de la placa:

- 35 • 10 μl de compuesto de ensayo (10 concentraciones crecientes en el intervalo de nM a μM para generar una curva dosis-respuesta). El disolvente para los compuestos de ensayo contenía DMSO al 3%. (concentración final 1%)

- 10 µl de sustrato MCM2 (concentración final 6 µM), una mezcla de ATP frío (concentración final 2 µM) y ATP radiactivo (relación molar 1/5000 con ATP frío).

- 10 µl de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final 2 nM) que inició la reacción. El tampón de la reacción consistía en HEPES 50 mM pH 7,9 que contiene MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, NaVO₃ 3 µM, glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de BSA.

- Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo añadiendo a cada pocillo 150 µl de resina Dowex en presencia de ácido fórmico 150 mM. Después de otros 60 min de incubación, se extrajeron 50 µl de suspensión y se transfirieron a OPTIPLATE de 96 pocillos que contenían 150 µl de MicroScint 40 (Packard); después de 5-10 minutos de agitación, se leyeron las placas durante 1 minuto en un lector de radiactividad Packard TOP-Count.

Determinación de la CI₅₀: los inhibidores se ensayaron a diferentes concentraciones que variaron de 0,0005 a 10 µM. Los datos experimentales se analizaron mediante el programa de ordenador Assay Explorer usando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\log CI_{50} - x) * \text{pendiente})})$$

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

La mayoría de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención mostró valores de CI₅₀ en Cdc7/Dbf4 en el intervalo micromolar bajo.

En particular, los compuestos codificados **E6, E7, E10, F1, G7, G9, L2, N4** mostraron valores de CI₅₀ en Cdc7/Dbf4 menores que 1 micromolar, mientras que los compuestos codificados **B2, B3, C1, C2, F5, G3, G5, G6, H1, H3, N9, N10** mostraron valores de CI₅₀ en Cdc7/Dbf4 menores que 100 nM.

Además, los compuestos seleccionados se han caracterizado para determinar la especificidad en un panel de muchas otras cinasas, entre las cuales están Cdk2A, IGF1-R, Aurora-2, AKT1, PLK1, SULK1, ERK2, CK2, GSK3β, PKAα, PKCβ, VEGFR3, PDGFR.

25 **Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk2/Ciclina A**

Reacción de cinasa: se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U sustrato de histona H1 1,5 µM, ATP 25 µM (P33γ-ATP 0,2 µCi), 30 ng de Cdk2/Ciclina A coexpresada en baculovirus, 10 µM de inhibidor en un volumen final de 100 µl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM). Después de 10 min de incubación a 37 °C, se detuvo la reacción mediante 20 µl de EDTA 120 mM.

30 Captura: se transfirieron 100 µl de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. A continuación, se lavaron las placas tres veces con 150 µl/pocillo de PBS exenta de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtro por un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: los filtros se dejaron secar a 37°C, a continuación se añadieron 100 µl/pocillo de líquido de centelleo y se detectó la histona H1 marcada con 33P mediante recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

35 Resultados: los datos se analizaron y se expresaron como % de inhibición referido a la actividad total de la enzima (=100%).

Todos los compuestos que presentaron una inhibición ≥50 % se analizaron posteriormente con el fin de estudiar y definir la potencia (CI₅₀) así como el perfil cinético de inhibidor mediante el cálculo de la Ki.

40 Determinación de la CI₅₀: el protocolo usado fue el mismo descrito antes, en el que los inhibidores se ensayaron a diferentes concentraciones que variaron de 0,0045 a 10 µM. Los datos experimentales se analizaron mediante el programa de ordenador GraphPad Prizm usando la ecuación logística de cuatro parámetros: $y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\log CI_{50} - x) * \text{pendiente})})$

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

45 Cálculo de Ki: se varió la concentración de ATP y de sustrato de histona H1: se usaron 4, 8, 12, 24, 48 µM para ATP (que contenía P³³γ-ATP diluido proporcionalmente) y 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8 µM para histona en ausencia y presencia de dos concentraciones de inhibidor diferentes, elegidas de forma apropiada.

Los datos experimentales se analizaron por el programa de ordenador "SigmaPlot" para la determinación de K_i , usando una ecuación del sistema birreactante al azar:

$$v = \frac{V_{\max} (A)(B)}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aK_{AKB}}}$$

donde A=ATP y B=histona H1.

5 Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk2/Ciclina E

Reacción de cinasa: Se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U sustrato de histona H1 1,5 μ M (Sigma # H-5505), ATP 25 μ M (0,2 μ Ci de $P^{33}\gamma$ -ATP), 15 ng de Cdk2/GST-Ciclina E coexpresada en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 100 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de 10 min de incubación a 37 °C, se detuvo la reacción mediante 20 μ l de EDTA 120 mM.

Captura: se transfirieron 100 μ l de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. A continuación, se lavaron las placas tres veces con 150 μ l/pocillo de PBS exenta de Ca^{++}/Mg^{++} y se filtro por un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: los filtros se dejaron secar a 37°C, a continuación se añadieron 100 μ l/pocillo de líquido de centelleo y se detectó la histona H1 marcada con ^{33}P mediante recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk1/Ciclina B1

Reacción de cinasa: Se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U sustrato de histona H1 1,5 μ M (Sigma # H-5505), ATP 25 μ M (0,2 μ Ci de $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng de Cdk1/Ciclina B1 coexpresada en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 100 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de 10 min de incubación a 37 °C, se detuvo la reacción mediante 20 μ l de EDTA 120 mM.

Captura: se transfirieron 100 μ l de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. A continuación, se lavaron las placas tres veces con 150 μ l/pocillo de PBS exenta de Ca^{++}/Mg^{++} y se filtro por un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: los filtros se dejaron secar a 37°C, a continuación se añadieron 100 μ l/pocillo de líquido de centelleo y se detectó la histona H1 marcada con ^{33}P mediante recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk4/Ciclina D1

Reacción de cinasa: se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U sustrato de GST-Rb (769-921) de ratón 0,4 μ M (# sc-4112 de Santa Cruz), ATP 10 μ M (0,5 μ Ci de $P^{33}\gamma$ -ATP), 100 ng de GST-Cdk4/GST-Ciclina D1 expresado en baculovirus, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7,5 mM + 0,2 mg/ml de BSA). Después de 40 min de incubación a 37 °C, se detuvo la reacción mediante 20 μ l de EDTA 120 mM.

Captura: se transfirieron 60 μ l de cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. A continuación, se lavaron las placas tres veces con 150 μ l/pocillo de PBS exenta de Ca^{++}/Mg^{++} y se filtro por un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: los filtros se dejaron secar a 37°C, a continuación se añadieron 100 μ l/pocillo de líquido de centelleo y se detectó el fragmento Rb marcado con ^{33}P mediante recuento de la radiactividad en el instrumento Top-Count.

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdk5/p25

El ensayo de inhibición de la actividad de Cdk5/p25 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo.

Reacción de cinasa: se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U sustrato peptídico de histona biotilida 1,0 μ M, 0,25 μ Ci de $P^{33}\gamma$ -ATP, complejo Cdk5/p25 4 nM, inhibidor de 0-100 μ M en un volumen final de 100 μ l de tampón (Hepes 20 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, DTT 1 mM). Después de 20 min de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante la adición de 500 μ g de perlas SPA en solución salina tamponada con fosfato que contenía Triton X-100 al 0,1%, ATP 50 μ M ATP y EDTA 5 mM. Se dejaron sedimentar las perlas, y se detectó la

radiactividad incorporada en el péptido marcado con ³³P en un contador de centelleo Top Count.

Resultados: Los datos se analizaron y expresaron como % de inhibición usando la fórmula:

$$100X(1 - (\text{Desconocido} - \text{Referencia})/(\text{Control enzimático} - \text{Referencia}))$$

Los valores de CI50 se calcularon usando una variación de la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$5 \quad Y = 100/[1 + 10^{((\text{LogCE}_{50} - X) \cdot \text{pendiente})}]$$

en la que X =log(M) y Y = % de inhibición.

Procedimiento para el ensayo de inhibición de AKT cinasa: Técnica de Dowex

Principio general para los ensayos de inhibición de cinasas

10 Los sustratos peptídicos o de proteína específicos se trans-fosforilan por su serina treonina o tirosina cinasa específica, en presencia de ATP marcado con ³³Pγ-ATP, y en presencia de sus propios tampones óptimos y cofactores.

Al finalizar la reacción de fosforilación, se captura más del 98% de ATP frío y ATP radiactivo por un exceso de resina Dowex de intercambio iónico; la resina se sedimenta después hacia el fondo de la placa de reacción por gravedad.

15 El sobrenadante, que contiene el sustrato fosforilado, se retira seguidamente y se transfiere a una placa de recuento, luego se evalúa por recuento β.

Reactivos/condiciones de ensayo

Preparación de la resina Dowex

Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada al efecto 1x8 200-400 mallas, 2,5 Kg) y se diluyen hasta 2 litros en formiato sódico 150 mM, pH 3,00.

20 Se deja que la resina sedimente (unas horas) y a continuación se desecha el sobrenadante. Después de tres lavados como antes durante un par de días, se deja sedimentar la resina, se desecha el sobrenadante y se añaden, por volumen de sedimento, dos volúmenes de tampón formiato sódico 150 mM.

Se mide entonces el pH y debe ser de alrededor de 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la resina de reserva se mantiene a 4° C antes de usar.

25 Tampón de cinasa (KB):

TRIS 50 mM, pH 7,5

MgCl₂ 10 mM

DTT 1 mM

NaVO₃ 3 μM

30 BSA 0,2 mg/ml

Condiciones de ensayo (concentraciones finales) para AKT1

Concentración de enzima (AKT1) = 5 nM

Concentración de sustrato (Aktide, péptido de 14 residuos, de PRIMM) = 30 μM

ATP = 132 μM

35 ³³P-γ-ATP = 0,88 nM

Ensayo dowex robotizado

La mezcla de "ensayo" consistía en:

1) 3x mezcla de enzima (preparada en tampón de cinasa), 5 μl/pocillo

2) 3x mezcla de sustrato y ATP (preparada en DDH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 μl/pocillo

40 3) 3x compuestos de ensayo (diluidos en DDH₂O - DMSO al 3%) - 5 μl/pocillo

Dilución de compuestos

Los compuestos de ensayo se reciben como una solución en DMSO al 100% en las concentraciones indicadas:

- 5 i - para los estudios del % de inhibición, se preparan placas de diluciones individuales a 1 mM, 100 μ M y 10 μ M en DMSO al 100%, luego se diluyen a una concentración 3X (30, 3 y 0,3 μ M) en DDH₂O, DMSO al 3%. Para las diluciones se usa un Multimek 96 (Beckman) y para pipetear el compuesto a las placas de ensayo
- 10 ii - para la determinación de la CI₅₀, los compuestos se reciben como soluciones en DMSO al 100% 1 mM, se siembran en la primera columna de una placa de microvaloración (A1 a G1), 100 μ l. El pocillo H1 es el que se deja vacío para el inhibidor patrón interno, estaurosporina.
- Para las diluciones en serie 1:3 en agua, DMSO al 3%, se usa un Biomek 2000 (Beckman), de la columna A1 a A10 y para los siete compuestos en la placa. En un experimento normalizado, la concentración más alta de todos los compuestos es 30 μ M, luego se diluye en la mezcla de ensayo final hasta 10 μ M.

Las columnas 11 y 12 quedan disponibles para la referencia de la actividad total y la evaluación del valor de referencia.

Esquema del ensayo

- 15 Se preparan placas de 384 pocillos, con fondo en V (placas de ensayo) con 5 μ l de la dilución de compuesto (3X) y luego se colocan en una estación rotobizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot dispone de un cabezal de pipeteado de 384 puntas para iniciar el ensayo, más un cabezal de 96 puntas para dispensar la resina) junto con un depósito para la mezcla de enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X).

- 20 Al iniciarse el experimento, el robot aspira 5 μ l de mezcla de ATP, hace un vacío de aire en el interior de las puntas (3 μ l) y aspira 5 μ l de mezcla de AKT. La siguiente dispensación a las placas permite que comience la reacción de la cinasa tras 3 ciclos de mezclado, realizados por el propio robot.

En este punto, se restablece la concentración correcta para todos los reactivos.

- 25 El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente, y luego detiene la reacción pipeteando 70 μ l de suspensión de resina dowex en la mezcla de reacción. Inmediatamente después de la adición de la resina se realizan tres ciclos de mezcla.

La suspensión de resina se debe agitar cuidadosamente durante toda la etapa de reacción debido a que su velocidad de sedimentación es extremadamente alta.

La suspensión de resina es muy densa; con el fin de evitar el taponamiento de la punta, se usan puntas de abertura ancha para la dispensación.

- 30 Después de que se han detenido todas las placas se lleva a cabo otro ciclo de mezcla, esta vez se usan puntas normales: las placas se dejan entonces reposar durante aproximadamente una hora con el fin de maximizar la captura de ATP. En este punto, se transfieren 20 μ l de sobrenadante a 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con 70 μ l de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 minutos de agitación orbital se leen las placas en un contador de radiactividad Top Count de Perkin-Elmer.

- 35 Los datos se analizan mediante una versión personalizada internamente del paquete de software "Assay Explorer" que proporciona el % de inhibición para ensayos primarios o ajustes sigmoidales de las curvas a diez diluciones para la determinación de CI₅₀, para los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de aciertos.

De forma análoga, el ensayo de inhibición de la actividad de AKT2 o AKT3 se llevó a cabo empleando las condiciones de ensayo relativas:

- 40 Condiciones de ensayo (concentraciones finales) para AKT2
- Concentración de enzima (AKT2) = 10 nM
- Concentración de sustrato (Aktide, péptido de 14 residuos, de PRIMM) = 8,5 μ M
- ATP = 396 μ M
- ³³P- γ -ATP = 0,88 nM
- 45 Condiciones de ensayo (concentraciones finales) para AKT3
- Concentración de enzima (AKT2) = 2,5 nM
- Concentración de sustrato (Aktide, péptido de 14 residuos, de PRIMM) = 30 μ M

ATP = 180 μ M

³³P- γ -A TP = 0,88 nM

Ensayo de desplazamiento Nuclear GFP-Foxo3a usando células MCF7 GFP-Foxo3aDT

Células

- 5 MCF7 GFP-Foxo3aDT son células de adenocarcinoma de mama humano MCF-7 (originarias de ECACC, European Collection of Cell Cultures, Cat. # 86012803) transfectadas de forma estable con vector de expresión de mamíferos (pEGFP-C, Clontech) que codifica una proteína de fusión que consiste en residuos aminoacídicos 1-593 de FOXO3a humano fusionados en el marco con el terminal C de EGFP (la secuencia completa de nucleótidos del vector está anexada al pie del documento en forma de texto). La proteína fluorescente expresada reside normalmente en el
- 10 citoplasma, pero se desplaza al núcleo en presencia de inhibidores de la vía de PI-3 cinasa/AKT.

Las células MCF7 GFP-Foxo3aDT (clon 4-2A) se mantienen en E-MEM + FCS al 10% + L-glutamina 2 mM + NEAA al 1% + 400 μ g/ml de G418. Los cultivos se dividen aproximadamente 1:3 dos veces a la semana, sembrando 1,5 X 10⁶ células en un total de 20 ml de metilo por matraz de cultivo de tejidos T75.

Reactivos

- 15 DAPI: 4',6-Diamidino-2-fenilindol, dilactato, Sigma
- EMEM: Medio Eagle modificado por Earle: Gibco
- FBS, suero bovino fetal: Euroclone
- G418, geneticina: Gibco
- Hoechst: Hoechst 33342 (bisBenzimida), Sigma
- 20 Leptomicina B: Sigma
- L-glutamina, 200 mM (solución 100 X): Gibco
- LY-294002: Sigma
- NP-40, detergente no iónico Nonidet P 40: Sigma
- NEAA (AminoÁcidos No Esenciales, solución 100X): Gibco
- 25 Wortmanina: Sigma

Protocolo de ensayo

- 1) Tripsinizar cultivos semi/casi-confluentes de células MCF7 GFP-Foxo3aDT y sedimento celular lavado resuspendido en EMEM/FCS al 10 %/NEAA al 1% a una densidad de 1,5x10⁵ células/ml. Cultivar 100 μ l/pocillo de suspensión celular en placas de ensayo de 96 pocillos (Packard ViewPlate cat. #6005182) y se incuban durante 24
- 30 horas (37°C, 95% de aire/5% de CO₂, 100% de humedad relativa) antes del tratamiento. Después de esta incubación, las células deberán estar en fase de crecimiento exponencial.

- 2) Tratar los pocillos mediante adición de 50 μ l de EMEM/FCS al 10 %/NEAA al 1% que contiene la concentración apropiada de compuesto de ensayo (es decir, a 3X la concentración final deseada). Como controles positivos, se disponen pocillos separados usando una concentración final de Wortmanina 10 μ M y/o LY-294,002 50 μ M
- 35 (inhibidores de la vía de PI-3 cinasa), y 3 ng/ml de Leptomicina B (inhibidor de la exportación nuclear).

Devolver las células al incubador durante 4 horas.

- 3) Después de incubar, retirar suavemente el medio y añadir lentamente 100 μ l de solución fijadora (PBS/formaldehído al 3,7%/NP-40 al 0,3%: preparar nuevo para cada ensayo) que contiene 2 μ g/ml de DAPI para la
- 40 contratación del ADN. Se pueden usar 2 μ g/ml de Hoechst 33342 como alternativa a DAPI. Incubar a 37°C durante 15 min. Retirar la solución fijadora y lavar la placa dos veces con PBS.

4) Después del segundo lavado, añadir 100 µl/pocillo de PBS, y leer la placa en el instrumento Cellomics ArrayScan usando el algoritmo de desplazamiento del citoplasma al núcleo. En ausencia del instrumento de ArrayScan, se pueden usar para leer las placas microscopía de fluorescencia o tecnologías equivalentes. Se usaron conjuntos de filtro con los siguientes criterios:

Tinción	ABS máx	Emisión mín	Color
Hoechst	346	460	Azul
DAPI	359	461	Azul
EGFP	489	506	Verde

5

Muchos compuestos de fórmula (I) de la presente invención mostraron valores de CI_{50} en AKT-1 en el intervalo micromolar bajo.

En particular, los compuestos codificados **E11, E12, E14, E15, E21, G9, L6, L9** presentaron valores de CI_{50} en AKT-1 inferiores a 500 nM.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien como agentes aislados o, de forma alternativa, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas matriciales, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes receptores de factores anticrecimiento, agentes anti-HER, 15 agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de la transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

20 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

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

25 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a seres humanos, pueden administrarse mediante las vías de administración normales y los niveles de dosificación dependen de la edad, peso, estados del paciente y de la vía de administración.

30 Por ejemplo, una dosificación adecuada adaptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg por dosis, de 1 a 10 veces al día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos cubiertos con azúcar o con película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular o a través de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención normalmente se preparan siguiendo métodos convencionales que se administran en una forma farmacéutica adecuada.

40 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones 45 farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de manera conocida, por ejemplo, mediante mezcla, granulación, formación de comprimidos, procesos de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento con película.

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

Como un ejemplo, los jarabes pueden contener, como un vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

- 5 La suspensión o soluciones para inyección intramuscular pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloruro de lidocaína.

10 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener propilenglicol como un vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un éster de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán o lecitina.

Con el propósito de ilustrar mejor la presente invención, sin suponer ninguna limitación a la misma, se dan a continuación los siguientes ejemplos.

15 Ejemplos

Para una referencia de cualquier compuesto específico de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y reivindicaciones. En referencia a los ejemplos siguientes, se sintetizaron compuestos de la presente invención usando los métodos descritos en el presente documento u otros métodos que se conocen bien en la técnica.

20 Procedimientos generales

25 La Cromatografía Ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice (calidad Merck 9395, 60A). Cuando se especifique, las separaciones cromatográficas se han llevado a cabo en un sistema Biotage Horizon. Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo usando Biotage/PersonalChemistry SmithCreator™. La HPLC se llevó a cabo en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 μm) usando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de un solo cuadrupolo, equipado con una fuente iónica de electronebulización (IEP). La fase móvil A era tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era H₂O/acetonitrilo (5:95). Gradiente de B 10 a 90% en 8 minutos, mantenido a 90% de B durante 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 ml/min. Volumen de inyección 10 μl. Exploración completa, intervalo de masas de 100 a 800 uma. El voltaje capilar era 2,5 KV; La temperatura origen era 120°C; el cono fue 10 V. Los tiempos de retención (t.r. de HPLC) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan en forma de proporción m/z. Cuando fue necesario, los compuestos se podían purificar por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 m) usando un sistema HPLC 600 preparativo de Waters equipado con un detector 996 Waters PDA y un Micromass mod. ZMD de un solo cuadrupolo, ionización por electronebulización, modo positivo. La fase móvil A era TFA al 0,01% en agua y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente desde 10 a 90% de B en 8 min, mantenido a 90% de B 2 min. Caudal 20 ml/min. A no ser que se indique de forma diferente, la espectrometría de RMN de ¹H se llevó a cabo en un Mercury VX 400 que funciona a 400,45 MHz equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [¹H (15N-31P) ID_PFG Varian] a no ser que se indique de otro modo. Los desplazamientos químicos se expresan como δ (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se expresa en Hertz y el disolvente es DMSO-d₆.

40 En estos ejemplos y en el resto de memoria, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

AcOH = ácido acético glacial

ac = acuoso

AN = acetonitrilo

d a = doblete ancho

45 BINAP = (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

BnBr = bromuro de bencilo

Boc = ^tbutoxicarbonilo

s a = singlete ancho

t a = triplete ancho

50 conc = concentrado

	DCM = diclorometano
	DDQ = o-diclorodicianobenzoquinona
	DIEA = diisopropiletilamina
	DMF = N,N'- dimetilformamida
5	DMSO = dimetilsulfóxido
	DMSO-D6 = dimetilsulfóxido deuterado
	EDCI = hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	eq = equivalentes
	IEP = ionización por electropulverización
10	Et = etilo
	h = hora(s)
	HOBT = hidroxibenzotriazol
	HOBT·NH ₃ = sal amónica de hidroxibenzotriazol
	HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
15	Me = metilo
	ácido de Meldrum = 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
	min = minutos
	ml = mililitros
	mmol = milimoles
20	mol = moles
	MW = radiación por microondas
	NaH = hidruro sódico, 60% en aceite mineral
	Na ₂ SO ₄ = sulfato sódico anhidro
	NBS = N-bromo-succinimida
25	NCS= N-cloro-succinimida
	NIS= N-yodo-succinimida
	ta = temperatura ambiente
	TBAB = bromuro de tetrabutilamonio
	TBTU = tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il- N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	TEA = trietilamina
	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
	Tr = tritilo = trifenilmetilo
	pTSA = ácido p-toluenosulfónico monohidratado
35	μl = microlitros
	μM o uM = micromolar

Ejemplo 1**Éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico (V, R₂=COOtBu, R'₃=COOEt)**

5 A una solución de éster etílico del ácido oxo-(4-oxo-2-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-acético (2,09 mmol) en tolueno seco (15 ml), se añadieron tetraarrodiododecacarbonilo (0,02 mmol) e isocianoacetato de t-butilo (2,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). El compuesto del epígrafe se obtuvo con un 40% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 574 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,27 (t, J=7,02, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,78 (s a, 4H), 4,20 (q, J=7,02, 2H), 7,06-7,16 (m, 6H), 7,33-7,44 (m, 9H), 7,66 (s, 1H), 13,43 (s, 1 H).

10 Ejemplo 2**Éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico (VI, R₁=metilo, R₂=COOtBu, R'₃=COOEt)**

15 A una solución de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico V (0,784 mmol) en DMF seco (15 ml), se añadieron carbonato de cesio (1,57 mmol) y yoduro de metilo (2,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 3 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe (98% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 588 (EM⁺). RMN de ¹H: 1,28 (t, J=7,07, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,78 (s a, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,20 (q, J=7,07, 2H), 7,06-7,21 (m, 6H), 7,32-7,45 (m, 9H), 7,59 (s, 1 H).

Ejemplo 3**20 Éster etílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (A1)**

A una mezcla de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico VI (2,4 mmol) en EtOH (60 ml), se añadió HCl 2N (6 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó dos veces con DCM/hexano. Se obtuvo el producto del epígrafe como un sólido (98% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 246 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,27 (t, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,97 (dt, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,32 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

Ejemplo 4**Éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico (C3)**

30 A una solución de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico VI (1,05 mmol) en 20 ml de dioxano seco bajo argón, se añadió DDQ (1,26 mmol). La solución oscura se calentó a 100°C durante 4 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y con carbonato sódico acuoso al 20%. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe con un 66% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 344 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,34 (t, J=7,09, 3H), 1,59 (s, 9H), 4,12 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,09, 2H), 7,44 (d, J=9,02, 1 H), 7,90 (d, J=9,02, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 13,43 (s a, 1 H).

Ejemplo 5**Éster 3-etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico (C4)**

40 A una solución de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2,3-dicarboxílico C3 (0,68 mmol) en DCM (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución se agitó a ta durante 2 h, a continuación la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe con rendimiento cuantitativo. IEP (+) EM: m/z 288 (MH⁺); EM (EP⁻) 286. RMN de ¹H: 1,35 (t, J=7,07, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,07, 2H), 7,47 (d, J=9,02, 1 H), 7,91 (d, J=9,02, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 13,46 (s a, 2H).

Ejemplo 6**Éster etílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (B1).**

45 A una mezcla de éster etílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico A1 (1,65 mmol) en dioxano (45 ml) bajo argón, se añadió DDQ (1,2 eq) y la reacción se mantuvo a 100°C durante 2 h. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente se recogió con AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró dando un producto bruto que se purificó usando el sistema Biotage Horizon (AcOEt/hexano 2:8). Se obtuvo el producto del epígrafe como un sólido (30% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 244 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,34 (t, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,41 (s, 1H), 13,28 (s a, 1 H).

Ejemplo 7**Ésteres etílicos del ácido bencil-1-metil-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (VII, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₅=etilo)**

5 A una solución de éster etílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **A1** (2,85 mmol) en 35 ml de DMF, se añadieron carbonato de cesio (3,14 mmol) y bromuro de bencilo (3,14 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 24 h y luego se evaporó el disolvente. El producto bruto se suspendió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La mezcla de regioisómeros se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 3:7) proporcionando los productos del epígrafe (83% de rendimiento).

10 Éster etílico del ácido 7-bencil-1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 336 (MH⁺); RMN de ¹H: 1,25 (t, J=7,07, 3H), 2,72 (t, J =7,80, 2H), 2,94 (t, J=7,80, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,15 (q, J=7,07, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,25-7,39 (m, 6H), 7,97 (s, 1H).

Éster etílico del ácido 6-bencil-1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 336 (MH⁺).

15 Ejemplo 8**Ésteres etílicos del ácido bencil-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (VIII, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₅=etilo)**

20 A una solución de la mezcla de regioisómeros de ésteres etílicos del ácido bencil-1-metil-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **VII** (2,35 mmol) en 20 ml de dioxano seco bajo argon, se añadió DDQ (2,83 mmol). La solución oscura se calentó a 100°C durante 30 min y luego se evaporó el disolvente. El residuo sólido se disolvió en DCM, se lavó con agua y con carbonato sódico acuoso al 20%, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta sequedad. La purificación de la mezcla de regioisómeros por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 7:3) proporcionó los compuestos del epígrafe (89% de rendimiento).

Éster etílico del ácido 7-bencil-1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

25 IEP (+) EM: m/z 334 (MH⁺); RMN de ¹H: 1,33 (t, J=7,07, 3H), 4,06 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 4,27 (q, J=7,07, 2H), 7,27-7,40 (m, 6H), 7,90 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,27, 1H), 8,84 (s, 1H).

Éster etílico del ácido 6-bencil-1-metil-1,6-dihidro-1,6-7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 334 (MH⁺).

Ejemplo 9**30 Ácido 7-bencil-1-metil-1,7-dihidro-1,6-7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico y ácido 6-bencil-1-metil-1,6-dihidro-1,6-7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (IX, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₅=H)**

35 A una solución de la mezcla de regioisómeros de ésteres etílicos del ácido bencil-1-metil-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **VIII** (2,05 mmol) en EtOH al 95% (20 ml), se añadió KOH (5 eq). La solución se calentó hasta reflujo durante 12 h luego se enfrió hasta ta y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 20 ml de agua y la solución se acidificó hasta pH 2 con HCl 2N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando los regioisómeros del epígrafe como una mezcla (95% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 306 (MH⁺); EM (EP⁻) 304.

Empleando la misma metodología pero partiendo del éster adecuado **B1**, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6-7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (B2)

40 IEP (+) EM: m/z 216 (MH⁺); EM (EP⁻) 214. RMN de ¹H: 4,12 (s, 3H), 7,35 (d, J=8,90, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,03 (d, J=8,90, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 11,94 (s a, 1 H), 13,25 (s a, 1 H).

Ejemplo 10**Amidas del ácido bencil-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (X, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₅=H)**

45 A una solución de la mezcla de regioisómeros de ácidos bencil-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílicos **IX** (1,74 mmol) en DMF seco (20 ml), se añadieron HOBt.NH₃ (3,48 mmol), TBTU (3,48 mmol) y DIEA (1,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, se concentró, se suspendió en 20 ml de Na₂CO₃ acuoso al 10% y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se recogieron, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. La

cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 20:1) proporcionó los compuestos del epígrafe (85% de rendimiento).

Amida del ácido 6-bencil-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

5 IEP (+) EM: m/z 305 (MH⁺); RMN de ¹H: 4,08 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,82 (s a, 2H), 7,18-7,31 (m, 5H), 7,43 (d, J=9,0, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,18 (d, J=9,0, 1 H), 8,44 (s, 1 H).

Amida del ácido 7-bencil-1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 305 (MH⁺).

Ejemplo 11

Amida del ácido 1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (B3)

10 A una solución de la mezcla de regioisómeros de amidas del ácido bencil-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **X** (1,64 mmol) en DMSO seco (1 ml), se añadió terc-butóxido potásico 1 M (11,5 mmol) en THF. La solución se burbujeó con aire seco durante 5 h. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 20:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (70% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 215 (MH⁺). RMN de ¹H: 4,08 (s, 3H), 7,05 (s a, 2H), 7,28 (d, J=8,90, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,90, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 13,19 (s a, 1 H).

15 **Ejemplo 12**

Amida del ácido 1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (B3)

A una solución de ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **B2** (0,232 mmol) se añadieron DMF seco (2 ml), HOBT.NH₃ (0,464 mmol), TBTU (0,464 mmol) y DIEA (0,08 ml). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 20:1). El compuesto del epígrafe se obtuvo con un 60% de rendimiento.

Ejemplo 13

5-Bromo-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (2B)

25 A una solución de 2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (5,28 mmol), opcionalmente protegida como el derivado de tritilo, en Et₂O (20 ml) y AcOH (15 ml), a 0°C, se añadió lentamente, gota a gota una solución de Br₂ (10,56 mmol) en AcOH (20 ml). La solución se calentó entonces a 60°C durante 1 h, luego se evaporaron los disolventes orgánicos hasta sequedad y el precipitado blanco se suspendió en Et₂O, se filtró y se secó. El compuesto del epígrafe se obtuvo con un 80% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 216 (MH⁺).

Ejemplo 14

Bencil-5-bromo-tetrahidro-indazol-4-onas (2C)

30 A una solución de 5-bromo-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona **2B** (9,8 mmol) en 20 ml de dimetilformamida seca bajo argon, se añadieron carbonato de cesio (14,7 mmol) y bromuro de bencilo (14,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, luego se separó el sólido blanco por filtración y la solución obtenida se usó en la etapa siguiente sin purificación. IEP (+) EM: m/z 216 (MH⁺).

Ejemplo 15

35 **Ésteres etílicos del ácido (bencil-4-oxo-tetrahidro-indazol-5-il)-ciano-acético (2D)**

A una solución de bencil-5-bromo-tetrahidro-indazol-4-onas **2C** (9,8 mmol) en DMF (20 ml), se añadieron cianoacetato de etilo (78,4 mmol) y carbonato potásico (19,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaH₂PO₄ acuoso al 20%, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía (eluyente: hexano/AcOEt 3:7) proporcionó 2 g de los compuestos del epígrafe (60% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 338 (MH⁺).

Ejemplo 16

Ésteres etílicos del ácido bencil-2-cloro-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (XI, Pg=bencilo, R₂=cloro, R₅=etilo)

45 A una solución de ésteres etílicos del ácido (bencil-4-oxo-tetrahidro-indazol-5-il)-ciano-acético **2D** (5,9 mmol) en 5 ml de dioxano seco, se añadieron 20 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas, se burbujeó nitrógeno en la mezcla y luego se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía (eluyente: hexano/AcOEt 1:1) proporcionó los compuestos del epígrafe con un 48% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 356

(MH⁺).

Ejemplo 17

Ésteres etílicos del ácido bencil-2-cloro-1-metil-tetrahydro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (XII, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₂=cloro, R₅=etilo)

- 5 A una solución de éster etílico del ácido bencil-2-cloro-tetrahydro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **XI** (1,4 mmol) en THF seco (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (4,2 mmol) y yoduro de metilo (2,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 3 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en AcOEt, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando los compuestos del epígrafe (rendimiento: cuantitativo). La purificación de la mezcla de regioisómeros por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 4:1) proporcionó los compuestos del epígrafe.

Éster etílico del ácido 7-bencil-2-cloro-1-metil-1,4,5,7-tetrahydro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 370 (MH⁺); RMN de ¹H: 1,28 (t, J=7,07, 3H), 2,74 (t, J =7,80, 2H), 2,95 (t, J=7,80, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,20 (q, J=7,07, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 8,07 (s, 1 H).

Éster etílico del ácido 6-bencil-2-cloro-1-metil-1,4,5,6-tetrahydro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

- 15 IEP (+) EM: m/z 370 (MH⁺); RMN de ¹H: 1,27 (t, J=7,07, 3H), 2,84 (t, J =7,80, 2H), 2,97 (t, J=7,80, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,19 (q, J=7,07, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,13-7,36 (m, 5H), 7,74 (s, 1 H).

Ejemplo 18

Ésteres etílicos del ácido bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (XIII, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₂=cloro, R₅=etilo)

- 20 A una solución de la mezcla de regioisómeros de éster etílico del ácido bencil-2-cloro-1-metil-tetrahydro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **XII** (0,42 mmol) en 10 ml de dioxano seco bajo argón, se añadió DDQ (0,50 mmol). La solución se calentó a 100°C durante 30 min y luego se evaporó el disolvente. El residuo sólido se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y con carbonato sódico acuoso al 20%, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta sequedad. La purificación de la mezcla de regioisómeros por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 8:2) proporcionó los compuestos del epígrafe (71% de rendimiento).

Éster etílico del ácido 7-bencil-2-cloro-1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 368 (MH⁺); RMN de ¹H NMR: 1,37 (t, J=7,07, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,07, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,21-7,39 (m, 5H), 7,43 (d, J=9,15, 1H), 7,93 (d, J=9,15, 1H), 8,95 (s, 1H).

Éster etílico del ácido 6-bencil-2-cloro-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

- 30 IEP (+) EM: m/z 368 (MH⁺); RMN de ¹H: 1,37 (t, J=7,07, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,07, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,59 (d, J=9,02, 1H), 8,04 (d, J=9,02, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ejemplo 19

Ácidos bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílicos (XIV, P_g=bencilo, R₁=metilo, R₂=cloro)

- 35 A una solución de ésteres etílicos del ácido bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **XIII** (2,11 mmol) en 95% EtOH (20 ml) se añadió KOH (3,89 mmol). La solución se calentó hasta reflujo durante 18 horas, luego se enfrió hasta t_a y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 20 ml de agua y la solución se lavó con diclorometano. La solución acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl 2N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando los compuestos del epígrafe (60% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 340 (MH⁺); EM (EP) 338.

Ejemplo 20

Amidas del ácido bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (XV, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₂=cloro, R₅=H)

- 45 A una solución de ácidos bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílicos **XIV** (0,29 mmol) en DMF seco (10 ml), se añadieron HOBt.NH₃ (0,59 mmol), TBTU (0,59 mmol) y DIEA (0,2 ml). La mezcla se agitó a t_a durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en diclorometano y se lavó con solución de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad, proporcionando los compuestos del epígrafe (92% de rendimiento). La cromatografía (eluyente: hexano/AcOEt 8:2) proporcionó los compuestos del epígrafe (78% de rendimiento).

Amida del ácido 7-bencil-2-cloro-1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico

IEP (+) EM: m/z 339.

Amida del ácido 6-bencil-2-cloro-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílicoIEP (+) EM: m/z 339; RMN de ¹H: 4,06 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 7,18-7,31 (m, 5H), 7,37 (s a, 2H), 7,50 (d, J=8,96, 1 H), 7,97 (d, J=8,96, 1 H), 8,51 (s, 1 H).**Ejemplo 21****Amida del ácido 2-cloro-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (C1)**

A una solución de amidas del ácido bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **XV** (0,9 mmol) en DMSO seco (0,2 ml) se añadió terc-butóxido potásico 1 M (1,85 mmol) en THF. La solución se burbujeó con aire seco durante 2 h. La cromatografía (eluyente: DCM/MeOH 23:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (78% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 249 (MH⁺). RMN de ¹H: 4,07 (s, 3H), 7,20 (s a, 2H), 7,36 (d, J=8,90, 1H), 7,90 (d, J=8,90, 1H), 8,47 (s, 1 H), 13,31 (s a, 1 H).

Ejemplo 22**Amidas del ácido bencil-1-metil-2-fenil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (XVI, Pg=bencilo, R₁=metilo, R₂=fenilo, R₅=H)**

Una suspensión de amidas del ácido bencil-2-cloro-1-metil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **XV** (0,41 mmol), Na₂CO₃ (1,52 mmol), Pd al 5%/C (0,041 mmol), TBAB (0,41 mmol) y ácido fenilborónico (0,54 mmol) en agua (4 ml) se calentó a 120°C (enfriamiento simultáneo) durante 40 min con radiación por microondas. Después de evaporar hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (36% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 381 (MH⁺). RMN de ¹H: 3,74 (s, 3H), 5,5 (s, 2H) 6,00 (s a, 1 H) 6,80 (s a, 1 H), 7,30 - 7,80 (m, 10H), 8,77 (s, 1 H).

Ejemplo 23**Amida del ácido 1-metil-2-fenil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico (C2)**

A una solución de amidas del ácido bencil-1-metil-2-fenil-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico **XVI** (0,118 mmol) en DMSO seco (0,1 ml), se añadió terc-butóxido potásico 1M (0,83 mmol) en THF. La solución se burbujeó con aire seco durante 10 min. Se eliminaron los volátiles, el residuo se suspendió en DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95:5) proporcionó el compuesto deseado (70% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 291 (MH⁺). RMN de ¹H: 3,82 (s, 3H), 6,02 (s a, 1 H), 6,95 (s a, 1H), 7,34 (dd, J=8,90, 0,73, 1 H), 7,51-7,65 (m, 5H), 8,03 (d, J=8,90, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,24 (s a, 1H).

Ejemplo 24**Oxima de 2-tritil-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (3B)**

A una solución de 2-tritil-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (1,32 mmol) en etanol (5 ml) y piridina (0,16 ml), se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (1,2 eq) y la mezcla se agitó a 55°C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta ta, se diluyó la mezcla con agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó. Se obtuvo el compuesto del epígrafe con un 90% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 394 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,69-1,88 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 1 H), 2,77-2,86 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,19-7,31 (m, 15H), 9,94 (s, 1 H).

Ejemplo 25**Éster metílico del ácido 3-[2-tritil-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-(4E)-ilidenaminooxi]-acrílico (3C)**

A una solución de oxima de 2-tritil-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona 3B (0,51 mmol) en DMSO seco (1 ml) y una cantidad catalítica de piridina se añadió propiolato de metilo (1,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se vertió en agua y la suspensión se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando el compuesto del epígrafe (94%). IEP (+) EM: m/z 478 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,73-1,93 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,40 (d, J=12, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 15H), 8,50 (d, J=12, 1H).

Ejemplo 26**Éster metílico del ácido 7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico (XVII, Pg=tritilo, R₂=COOMe)**

Se calentó éster metílico del ácido 3-[2-tritil-2,5,6,7-tetrahidro-indazol-(4E)-ilidenaminooxi]-acrílico **3C** (6,8 mmol) se

calentó a 150°C con agitación bajo argón durante 15 h. El material bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe con un 20% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 460 (MH⁺). RMN de ¹H (300 MHz): 2,50-2,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,53 (s, 1 H), 7,11-7,31 (m, 15H), 7,83 (s, 1 H), 11,82 (s, 1 H).

5 Ejemplo 27

Éster metílico del ácido 1-metil-7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico (XVIII, Pg=tritilo, R₁=metilo, R₂=COOMe)

A una solución de éster metílico del ácido 7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico XVII (1,1 mmol) en DMF seco (5 ml), se añadió NaH (2 eq), la mezcla se agitó a ta durante 15 min luego se añadió yoduro de metilo (2 eq) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en NaH₂PO₄ acuoso saturado, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material bruto se trituró con etanol y se filtró. Se obtuvo el compuesto del epígrafe (76% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 474 (MH⁺). RMN de ¹H (300 MHz): 2,48-2,59 (m, 1 H), 2,62-2,92 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,11-7,31 (m, 15H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 28

15 Éster metílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico (A2)

Se suspendió éster metílico del ácido 1-metil-7-tritil-1,4,5,7-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico XVIII (0,74 mmol) en HCl al 3% en MeOH (7 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Después de eliminar el disolvente, el material bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 1:1, luego AcOEt y AcOEt/MeOH 4:1). Se obtuvo el compuesto del epígrafe con un 80% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 232 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,80 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,82 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H).

Ejemplo 29

Éster metílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico (D1)

Una mezcla de éster metílico del ácido 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico A2 (1,03 mmol) y DDQ (1 eq) en dioxano seco (15 ml) se llevó a reflujo durante 1,5 h con agitación. Después de eliminar el disolvente se trató la suspensión con agua bajo agitación vigorosa. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo el compuesto del epígrafe (67%). IEP (+) EM: m/z 230 (MH⁺). RMN de ¹H (300 MHz): 3,89 (s, 3H), 4,34 (s, 3H), 7,17 (d, J=8,71, 1H), 7,26 (s, 1 H), 7,28 (d, J=8,71, 1H), 8,38 (s, 1 H), 13,32 (s, 1H).

Ejemplo 30

Ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico (D2)

Se disolvió éster metílico del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico D1 (0,67 mmol) en hidróxido sodico 2N en MeOH y se llevó a reflujo durante 2,5 h. Después de eliminar el disolvente la suspensión se trató con ácido clorhídrico 2N en exceso bajo agitación vigorosa. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo el compuesto del epígrafe (97%). IEP (+) EM: m/z 216 (MH⁺); EM (EP⁻) 214. RMN de ¹H: 4,35 (s, 3H), 7,30 (d, J=9,75, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,58 (d, J=8,90, 1 H), 8,49 (s, 1H), 12,61 (s a, 1 H), 13,36 (s a, 1 H).

35 Ejemplo 31

Amida del ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico (D3)

A una solución de ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-2-carboxílico D2 (0,46 mmol) en acetonitrilo seco (6 ml) y trietilamina (0,13 ml), se añadieron bajo agitación a TA, primero TBTU (2 eq) y, 10 min después, solución acuosa al 30% de hidróxido amónico (2 eq). Después de 2 h a ta, la mezcla se vertió en agua y la suspensión se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM 1:9). Se obtuvo el compuesto del epígrafe (10 %). IEP (+) EM: m/z 215 (MH⁺). RMN de ¹H: 4,36 (s, 3H), 6,95 (s a, 2H), 7,29 (s, 1 H), 7,31 (d, J=8,73, 1 H), 7,58 (d, J=8,73, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 13,32 (s, 1 H).

Ejemplo 32

45 N-Benzhidriliden-N'-isoquinolin-5-il-hidrazina (4A)

A una suspensión de 5-bromoisoquinolina (32 mmol), benzofenona hidrazona (32 mmol), BINAP (0,32 mmol) y acetato de paladio (0,32 mmol) en tolueno seco y desgasificado (15 ml), se añadió terc-butóxido sodico (44,9 mmol) junto con 16 ml de tolueno seco y desgasificado. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h, se enfrió hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de Celite, aclarando con éter dietílico. El producto bruto se purificó por cromatografía líquida semiautomática sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe (65% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 324 (MH⁺). RMN de ¹H: 7,36 (d, J=6,10, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H),

7,48-7,53 (m, 2H), 7,58 (m, 8H), 7,88 (d, $J=6,34$, 1 H), 8,39 (d, $J=5,97$, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H).

Ejemplo 33

2-Fenil-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina (XIXA, R_2 =fenilo)

5 A una solución de N-benzhidriliden-N'-isoquinolin-5-il-hidrazina 4A (1,4 mmol) y acetofenona (2,1 mmol) en EtOH (7 ml), se añadió pTSA (5,6 mmol) y la mezcla se sometió a microondas a 120°C durante 1 h. El disolvente se eliminó, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material bruto se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 4:6) proporcionando el compuesto del epígrafe (58% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 245 (MH+). RMN de ¹H (500 MHz): 7,16 (d, $J=2,20$, 1H), 7,37 (t, $J=7,45$, 1H), 7,53 (t, $J=7,81$, 2H), 7,63 (d, $J=8,79$, 1H), 7,83 (d, $J=8,79$, 1H), 8,00 (d, $J=7,32$, 2H), 8,44 (d, $J=5,62$, 1 H), 8,56 (d, $J=5,62$, 1 H), 9,22 (s a, 1H), 12,40 (s a, 1 H).

Trabajando de una forma análoga y partiendo de las (Het)ariletanonas apropiadas se prepararon los siguientes compuestos:

2-(4-Bromo-fenil)-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina (XIXB, R_2 =4-bromo-fenilo)

15 IEP (+) EM: m/z 324 (MH+). RMN de ¹H: 7,43 (d, $J=2,07$, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,17 (d, $J=8,66$, 1 H), 8,74 (d, $J=6,58$, 1 H), 8,91 (d, $J=6,58$, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 13,02 (s, 1 H).

2-piridin-4-il-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina (XIXC, R_2 =piridin-4-ilo)

IEP (+) EM: m/z 246 (MH+). RMN de ¹H: 7,42 (s, 1 H), 7,65 (d, $J=8,66$, 1 H), 7,86 (d, $J=8,66$, 1 H), 7,99 (d, $J=6,10$, 2H), 8,48 (d, $J=5,73$, 1 H), 8,60 (d, $J=5,73$, 1 H), 8,67 (d, $J=6,22$, 2H), 9,25 (s, 1 H), 12,82 (s a, 1 H).

Ejemplo 34

2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina (XXA, R_2 =4-metil-piperazin-1-il-fenilo)

20 A 2-(4-bromo-fenil)-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina XIXB (1,54 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0,154 mmol), acetato de paladio (0,154 mmol) y 1-metilpiperazina (15,46 mmol), se añadieron DMF (5 ml) desgasificado y terc-butóxido sódico (4,62 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 150°C durante 15 min, se eliminó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₃ acuoso al 30% 92:8:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (79% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 343 (MH+). RMN de ¹H: 2,24 (s, 3H), 2,45 - 2,50 (m, 4H), 3,20 - 3,26 (m, 4H), 6,96 (d, $J=1,46$, 1H), 7,07 (d, $J=8,90$, 2H), 7,58 (d, $J=8,54$, 1H), 7,78 (d, $J=8,54$, 1H), 7,85 (d, $J=8,90$, 2H), 8,43 (d, $J=5,85$, 1 H), 8,50 (d, $J=5,73$, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 12,33 (s, 1 H).

Trabajando de una forma análoga y empleando morfolina, se preparó el siguiente compuesto:

2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina (XXB, R_2 =4-morfolin-4-1-fenilo)

30 IEP (+) EM: m/z 330 (MH+). RMN de ¹H: 3,20-3,25 (m, 4H), 3,75-3,80 (m, 4H), 7,06 (d, $J=2,07$, 1H), 7,10 (d, $J=8,90$, 2H), 7,71 (d, $J=8,66$, 1H), 7,89 (d, $J=8,90$, 3H), 8,52-8,61 (m, 2H), 9,33 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H).

Ejemplo 35

2-Fenil-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído (G1)

35 A una solución de 2-fenil-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolina XIXA (2,75 mmol) en DCM (13 ml) y nitrometano (13 ml), enfriada hasta 0 °C, se añadieron, gota a gota cloruro de aluminio (8,25 mmol) y diclorometilmetiléter (5,5 mmol). La mezcla se mantuvo a 4°C durante la noche y se vertió gota a gota en agua enfriada en hielo agitada. El producto sólido se filtró y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM y AcOEt. Las fases orgánicas reunidas, lavadas con agua, secadas (Na₂SO₄) y concentradas, se unieron al sólido antes descrito proporcionando el compuesto del epígrafe con un 51% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 273 (MH+). RMN de ¹H: 7,66-7,71 (m, 3H), 7,91-7,96 (m, 2H), 8,19 (d, $J=8,79$, 1H), 8,71 (d, $J=8,55$, 1H), 8,79 (d, $J=6,35$, 1H), 8,93 (d, $J=6,35$, 1H), 9,77 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 13,80 (s a, 1 H).

Trabajando de una forma análoga y partiendo de las pirroloisoquinolinas apropiadas, respectivamente, XIXB, XXB y XIXC, se prepararon los siguientes aldehídos:

2-(4-Bromo-fenil)-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído (G4)

45 IEP (+) EM: m/z 352 (MH+). RMN de ¹H: 7,89 (s, 4H), 8,16 (d, $J=8,79$, 1H), 8,68 (d, $J=8,79$, 1 H), 8,78 (d, $J=6,15$, 1 H), 8,83 (d, $J=6,45$, 1H), 9,71 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 13,72 (s, 1 H).

2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído (G7)

IEP (+) EM: m/z 358 (MH+). RMN de ¹H: 3,25-3,34 (m, 4H), 3,73-3,83 (m, 4H), 7,18 (d, $J=8,90$, 2H), 7,75 (d, $J=8,78$,

2H), 7,85 (d, $J=8,66$, 1 H), 8,45 (d, $J=8,66$, 1 H), 8,46 (d, $J=5,49$, 1 H), 8,59 (d, $J=5,85$, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 10,06 (s, 1H), 13,09 (s a, 1 H).

2-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído (H1)

5 IEP (+) EM: m/z 274 (MH⁺). RMN de ¹H: 7,90 (d, $J=5,98$, 2H), 7,92 (d, $J=8,40$, 1H), 8,43 (d, $J=5,73$, 1 H), 8,48 (d, $J=8,78$, 1 H), 8,66 (d, $J=5,73$, 1 H), 8,84 (d, $J=5,73$, 2H), 9,36 (s, 1 H), 10,16 (s, 1H), 13,45 (s a, 1 H).

Ejemplo 36

Ácido 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (G2)

10 A una suspensión de 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carbaldehído G1 (0,55 mmol) en dioxano (6,8 ml) y agua (2,4 ml), se añadieron ácido sulfámico (0,9 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (2,33 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió clorito sódico (0,95 mmol, disuelto en la mínima cantidad de agua). Se realizaron otras dos adiciones de una cantidad igual de oxidante durante 24 horas de agitación, a continuación la reacción se filtró y el producto sólido se lavó con agua y se secó dando un 94% de rendimiento del compuesto del epígrafe. IEP (+) EM: m/z 289 (MH⁺); EM (EP⁻) 287. RMN de ¹H: 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,96 (d, $J=9,00$, 1 H), 8,58 (d, $J=9,00$, 1H), 8,68 (d, $J=5,17$, 1H), 8,78 (d, $J=5,17$, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,47 (s a, 1H), 13,54 (s a, 1H).

15 Trabajando de una forma análoga y partiendo de los aldehídos apropiados, respectivamente, G4 y H1, se prepararon los siguientes ácidos:

Ácido 2-(4-bromo-fenil)-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (G5)

IEP (+) EM: m/z 368 (MH⁺); EM (EP⁻) 366. RMN de ¹H: 7,74 - 7,83 (m, 4H), 8,13 (d, $J=8,90$; 1 H), 8,63 (d, $J=8,90$, 1 H), 8,77 (d, $J=6,46$, 1 H), 8,86 (d, $J=6,46$, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 13,53 (s, 1 H).

Ácido 2-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (H2)

20 IEP (+) EM: m/z 290 (MH⁺); EM (EP⁻) 288. RMN de ¹H: 7,59 (d, $J=5,51$, 2H), 7,96 (d, $J=9,00$, 1H), 8,58 (d, $J=9,00$, 1 H), 8,60 (d, $J=5,51$, 2H), 8,68 (d, $J=5,17$, 1 H), 8,78 (d, $J=5,17$, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 11,47 (s a, 1 H), 13,54 (s a, 1 H).

Ejemplo 37

Amida del ácido 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (G3)

25 A una suspensión de ácido 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico G2 (0,25 mmol) en THF (3 ml), se añadió DIEA (0,75 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadieron hidrocloreuro de EDCI (0,38 mmol) y HOBt-NH₃ (0,38 mmol) y se mantuvo la agitación a ta durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con NaOH 1 N. Estas se secaron seguidamente (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El tratamiento con una pequeña cantidad de metanol provocó la precipitación del producto, que se filtró proporcionando el compuesto del epígrafe. La amida se suspendió en metanol y se trató con HCl 4M en dioxano hasta que el pH fue 1. Se eliminó el disolvente, el residuo se trató con éter dietílico y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando la sal hidrocloreuro del compuesto del epígrafe (43% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 288 (MH⁺). RMN de ¹H: 7,36 (d a, $J=39,63$, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,96 (d, $J=8,78$, 1H), 8,24 (d, $J=8,78$, 1H), 8,69 (d, $J=6,34$, 1 H), 8,77 (d, $J=6,34$, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 13,07 (s, 1 H).

30

35

Trabajando de una forma análoga y partiendo del ácido carboxílico adecuado, respectivamente, G5 y H2, se prepararon los siguientes compuestos:

Amida del ácido 2-(4-bromo-fenil)-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (G6)

40 IEP (+) EM: m/z 367 (MH⁺). RMN de ¹H: 7,53 (s a, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 4H), 8,06 (d, $J=8,90$, 1 H), 8,29 (d, $J=8,78$, 1 H), 8,76 (d, $J=6,46$, 1 H), 8,96 (t, $J=6,22$, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 13,34 (s a, 1 H).

Amida del ácido 2-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (H3)

IEP (+) EM: m/z 289 (MH⁺). RMN de ¹H: 7,80 (d a, $J=74,50$, 2H), 8,10 (d, $J=8,90$, 1H), 8,19 (d, $J=5,49$, 2H), 8,27 (d, $J=8,78$, 1 H), 8,82 (d, $J=6,46$, 1 H), 8,89 (d, $J=6,34$, 2H), 9,26 (d, $J=6,58$, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 13,99 (s a, 1 H).

Ejemplo 38

45 **Éster terc-butílico del ácido {(S)-3-fenil-2-[(2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propil}-carbámico (G8)**

A una suspensión de ácido 2-fenil-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico G2 (0,087 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron DIEA (0,26 mmol) y éster terc-butílico del ácido ((S)-2-amino-3-fenil-propil)-carbámico (0,13 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron hidrocloreuro de EDCI (0,13 mmol) y HOBt (0,13 mmol) y se mantuvo la

agitación durante la noche a ta. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y con agua. Después de secar, el compuesto del epígrafe se aisló con un 43% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 521 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,40 (s, 9H) 2,80-2,89 (m, 1H) 3,00-3,11 (m, 2H) 3,12-3,21 (m, 1 H) 4,18-4,30 (m, 1 H) 6,91-6,97 (m, 1 H) 7,00-7,06 (m, 1 H) 7,16-7,23 (m, 1 H) 7,25-7,34 (m, 4H) 7,37-7,43 (m, 1 H) 7,49-7,56 (m, 2H) 7,88 (d, J=7,62, 2H) 8,00 (d, J=9,00, 1 H) 8,31 (d, J=9,00, 1 H) 8,72 (s, 2H) 9,51 (s, 1 H) 11,72 (s a, 1 H).

Ejemplo 39

((S)-2-Amino-1-bencil-etil)-amida del ácido 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (G9)

Se disolvió éster terc-butílico del ácido {(S)-3-fenil-2-[(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propil}-carbámico G8 (0,03 mmol) con una mezcla 1:1 de TFA/DCM. Después de 20 minutos de agitación se eliminó el disolvente y el residuo se trató con MeOH y HCl 1,25 M en metanol para el intercambio de parejas de iones. Después de concentrar, se añadió éter dietílico y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando la sal hidrocloreto del compuesto del epígrafe (95% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 421 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,82-3,15 (m, 4H), 4,53-4,66 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 7H), 7,66-7,71 (m, 3H), 7,89 (d, J=7,90, 1H), 7,97 (d, J=7,90, 1H), 8,10 (s a, 3H), 8,21 (d, J=8,41, 1 H), 8,41 (d a, J=35,97, 1 H), 8,74 (d, J=6,58, 1 H), 9,01 (d, J=6,10, 1 H), 9,70 (s, 1H), 13,37 (s a, 1H).

Ejemplo comparativo 40

Éster etílico del ácido 1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-2-carboxílico (L7)

A una solución de N-benzhidriliden-N'-isoquinolin-5-il-hidrazina 4A (0,12 mmol) y piruvato de etilo (0,27 mmol) en EtOH (1 ml), se añadieron 3 gotas de ácido sulfúrico al 96% y la mezcla se sometió a microondas a 150°C durante 15 min. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con AcOEt y NaOH 1N. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/acetona 95:2,5:2,5) proporcionando el compuesto del epígrafe (35% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 241 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,38 (t, J=7,03, 3H), 4,40 (q, J=7,03, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,79, 1H), 7,87 (d, J=8,50, 1H), 8,61 (d, J=1,17, 2H), 9,27 (s, 1H), 13,10 (s a, 1 H).

Ejemplo 41

7,8-Dihidroisoquinolin-5(6H)-ona, oxima (5B)

Se añadió terc-butóxido potásico (20 mmol) a THF seco (20 ml) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió rápidamente una solución de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (10 mmol) en THF (25 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h. La reacción se enfrió entonces en un baño de hielo y se añadió, gota a gota en 30 minutos terc-butil nitrito (30 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a ta. Se añadió salmuera (10 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt. Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se concentró y el residuo cristalino se trituró con tolueno. La filtración dio el producto bruto que se recristalizó en EtOH acuoso al 50% dando el compuesto del epígrafe (83% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 164 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,7-1,9 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 4H), 7,7 (d, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 11,65 (s, 1 H).

Ejemplo 42

(2E,E)-3-[[[(5Z,E)-7,8-Dihidroisoquinolin-5(6H)-ilidenamino]oxi]acrilato de metilo (5C)

A una solución de 7,8-dihidroisoquinolin-5(6H)-ona, oxima 5B (0,62 mmol) en DMSO seco (5 ml) que contenía varias gotas de TEA, se añadió propiolato de metilo (1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La solución resultante se vertió en hielo triturado y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró dando un residuo pardo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 8:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (80% de rendimiento) como una mezcla de isómeros (E,E) y (Z,E). IEP (+) EM: m/z 247 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,86 (tt, J=5,97,6,58, 2H), 2,81 (t, J=5,97, 2H), 2,89 (t, J=6,58, 2H), 3,63 (s, 3H, Z), 3,68 (s, 3H, E), 5,80 (d, J=12,56, 1H), 7,86 (d, J=5,24, 1H), 8,05 (d, J=12,56, 1H), 8,48 (d, J=5,24, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

Ejemplo 43

4,5-Dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo (E1) y 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-2-carboxilato de metilo (L1)

Se disolvió (2E,E)-3-[[[(5Z,E)-7,8-dihidroisoquinolin-5(6H)-ilidenamino]oxi]acrilato de metilo 5C (1,87 mmol) en 30 ml de tolueno y la solución resultante se calentó a 150°C bajo agitación durante 16 h, se añadió pTSA (0,1 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en las mismas condiciones durante 4 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió con DCM y se lavó con NH₃ acuoso diluido. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó proporcionando XXI. La separación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 50:1) proporcionó E1 (0,5 mmol) y L1 (0,27 mmol). IEP (+) EM: m/z 229 (MH⁺).

E1- RMN de ^1H : 2,88 (m, 2H), 2,94 (M, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,40 (d, J=5,00, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,00, 1H), 8,35 (s, 1 H), 12,96 (s a, 1H).

L1- RMN de ^1H : 2,71 (t, J=7,58, 2H), 2,86 (t, J=7,58, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,72 (d, J=1,83, 1 H), 7,77 (d, J=5,01, 1H), 8,38 (d, J=5,01, 1H), 8,39 (s a, 1 H), 12,47 (s, 1 H).

5 Ejemplo 44

4,5-Dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-2-carboxamida (L3)

Una solución de 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-2-carboxilato de metilo L1 (0,44 mmol) en DMF (5 ml), MeOH (5 ml) y NH_3 acuoso al 30% (10 ml) se calentó a 80°C en un recipiente cerrado durante 8 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando, después de triturar con éter dietílico, el compuesto del epígrafe (50% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 214 (MH+). RMN de ^1H : 2,69 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 6,72 (d, J=2,19, 1H), 7,08 (s a, 1H), 7,74 (d, J=5,12, 1H), 8,33-8,44 (2m, 2H), 12,01 (s, 1 H).

Ejemplo 45

1-(2,2,2-Trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo (E3)

A una solución de 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo E1 (0,44 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió NaH (0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió, gota a gota trifluoroetil triflato (0,52 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se mantuvo a ta durante la noche y luego se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/acetona 9:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (65% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 311 (MH+). RMN de ^1H : 2,82 (t, J=7,70, 2H), 2,92 (t, J=7,70, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,41 (q, J=8,90, 2H), 7,56 (d, J=5,24, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,24, 1 H), 8,44 (s, 1H).

Empleando la misma metodología pero usando el haluro de alquilo o triflato adecuados se prepararon los siguientes compuestos:

1-(2-Amino-2-oxoetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo (E4)

IEP (+) EM: m/z 286 (MH+). RMN de ^1H : 2,80 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,17 (d, J=5,24, 1 H), 7,38 (s a, 1 H), 7,68 (s a, 1H), 8,36 (d, J=5,24, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

1-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo (E5)

IEP (+) EM: m/z 386 (MH+). RMN de ^1H : 1,83 (tt, J=6,71, 6,71, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 4,31 (t, J=6,95, 2H), 6,95 (t, J=5,37, 1H), 7,39 (d, J=5,30, 1H), 7,67 (s, 1 H), 8,37 (d, J=5,39, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

1-[2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo (E17)

IEP (+) EM: m/z 357 (MH+). RMN de ^1H : 2,76-2,83 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,84-3,97 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 3H), 7,55 (d, J=5,24, 1H), 7,68 (s, 1 H), 8,39 (d, J=5,37, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

1-(2,2,2-Trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-2-carboxilato de metilo (L10)

IEP (+) EM: m/z 311 (MH+). RMN de ^1H : 2,67 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,49 (s a, 2H), 7,03 (s, 1 H), 7,48 (d, J=5,13, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,62 (d, J=4,95, 1 H).

Ejemplo 46

Ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E7)

A una solución de 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo E3 (0,13 mmol) en THF/agua/MeOH 8:1:1 se añadió hidrato de litio monohidratado (0,39 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 8 h y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó la solución con hidrogenosulfato potásico acuoso diluido y se extrajo con DCM/agua 9:1. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta sequedad. La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del epígrafe. La fase acuosa se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice gel (eluyente: DCM/MeOH/ NH_3 a 30% 90:9:1). El compuesto del epígrafe se aisló con un rendimiento total de 60%. IEP (+) EM: m/z 297 (MH+). EM (EP) 295. RMN de ^1H : 5,43 (q, J=8,98, 2H), 7,70 (d, J=5,73, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,61, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 12,32 (s, 1 H).

Empleando la misma metodología pero usando los ésteres correspondientes, se prepararon los siguientes compuestos:

Ácido 4,5-cihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E6)

IEP (+) EM: m/z 215 (MH⁺); EM (EP⁻) 213. RMN de ¹H: 2,86 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 7,21 (s a, 1 H), 7,42 (d, J=5,24, 1 H), 7,52 (d, J=2,56, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,36 (d, J=5,24, 1 H), 12,96 (s a, 1 H).

Ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-2-carboxílico (L2)

- 5 IEP (+) EM: m/z 215 (MH⁺); EM (EP⁻) 213. RMN de ¹H: 2,70 (dd, J=8,00, 7,00, 2H), 2,85 (t, J=7,56, 2H), 6,65 (d, J=2,07, 1H), 7,76 (d, J=5,00; 1H), 8,37 (d, J=5,00, 1H), 8,38 (s a, 1H).

Ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-2-carboxílico (L4)

IEP (+) EM: m/z 299 (MH⁺); EM (EP⁻) 297. RMN de ¹H: 2,64 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 5,81 (s a, 2H), 6,96 (s, 1 H), 7,69 (d, J=5,24, 1 H), 8,46 (d, J=4,75, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 12,84 (s a, 1 H).

- 10 **Ácido 1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E18)**

IEP (+) EM: m/z 259 (MH⁺); EM (EP⁻) 257. RMN de ¹H: 2,82-2,89 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 4,36 (t, J=5,55 Hz, 2H), 5,07 (s a, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 8,46 (d, J=5,85 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 12,08 (s a, 1 H).

Ácido 1-(carboximetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E8)

- 15 IEP (+) EM: m/z 273 (MH⁺); EM (EP⁻) 271. RMN de ¹H: 2,82 (t, 2H, J=7,56, 2H), 2,94 (t, J=7,56, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,42 (m, 2H).

Ácido 1-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E9)

IEP (+) EM: m/z 372 (MH⁺); EM (EP⁻) 370. RMN de ¹H: 1,37 (s, 9H), 1,83 (qd, J=6,79,6,58, 2H), 2,78 (t, J=7,50, 2H), 2,90 (t, J=7,50, 2H), 2,94 (q, J=6,10, 2H), 4,29 (t, J=7,01, 2H), 6,96 (t, J=5,06, 1H), 7,37 (d, J=5,24, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 11,94 (s a, 1 H).

- 20 **Ejemplo 47**

Ácido 1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E19)

- 25 A una solución de 1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxilato de metilo E17 (1,4 mmol) en 30 ml de una mezcla THF/MeOH/H₂O 8:1:1, se añadió hidróxido de litio monohidratado (2,8 mmol). La solución resultante se agitó a reflujo durante 6 h. El disolvente se eliminó, el residuo se volvió a disolver en agua y se neutralizó KH₂PO₄ ac. El producto deseado se extrajo con DCM/metanol 9:1 y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando, después de triturar con éter dietílico, el compuesto del epígrafe (63% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 343 (MH⁺); EM (EP⁻) 341. RMN de ¹H: 1,30-1,55 (m, 6H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,31-3,51 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 3H), 7,63-7,67 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,44 (d, J=5,61, 1 H), 8,47 (s, 1H), 12,06 (s a, 1 H).

- 30 **Ejemplo 48**

Amida del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E10)

- 35 Se agitó a ta 4 horas una mezcla de ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico E6 (0,093 mmol), HOBT.NH₃ (0,374 mmol), TBTU (0,186 mmol) y DIEA (0,374 mmol) en DMF (5 ml). El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó HPLC preparativa (Fase A: 0,05% de NH₄OH pH10/AN 95/5, Fase B: AN; fase de gradiente B 0_50% 8 min, rendimiento 30%). IEP (+) EM: m/z 214 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,83 (t, J=7,93, 2H), 2,98 (t, J=8,05, 2H), 6,61-7,28 (m, 2H), 7,33 (d, J=5,00, 1H), 7,56 (d, J=2,80, 1H), 8,28-8,38 (m, 2H), 11,85 (s a, 1H).

Empleando la misma metodología pero usando el ácido carboxílico apropiado L2 se preparó el siguiente compuesto:

Amida del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-2-carboxílico (L3)

- 40 IEP (+) EM: m/z 214 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,69 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 6,72 (d, J=2,19, 1H), 7,08 (s a, 1 H), 7,74 (d, J=5,12, 1 H), 8,33-8,44 (2m, 2H), 12,01 (s, 1 H).

Ejemplo 49**[(2S)-3-Fenil-2-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-il]carbonil}amino)propil]carbamato de terc-butilo (E12)**

- 45 A una solución de ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico E7 (0,34 mmol) en 20 ml de DMF seco (20 ml) se añadieron hidrocloreuro de N-dimetilaminopropil-N'-etilamina (0,51 mmol) y TBTU (0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se

concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (65% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 529 (MH+). RMN de ^1H : 1,35 (s, 9H), 3,09 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 5,31 (q, J=9,15, 2H), 6,86 (t, J=5,12, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23-7,24 (m, 4H), 7,48 (d, J=5,24, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,61 (d, J=8,29, 1H), 8,39 (m, 2H).

- 5 Empleando la misma metodología pero usando los ácidos carboxílicos correspondientes se prepararon los siguientes compuestos:

{(2S)-2-[(4,5-Dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-3-ilcarbonil)amino]-3-fenilpropil}carbamato de terc-butilo (E11)

- 10 IEP (+) EM: m/z 447 (MH+). RMN de ^1H : 4,17 (m, 1H), 6,86 (t, J=5,55, 1H), 7,31 (d, J=5,00, 1H), 7,40 (d, J=8,29, 1H), 7,47 (d, J=2,80, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,12, 1H), 11,84 (s a, 1H).

{(2S)-2-[(4,5-Dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-2-ilcarbonil)amino]-3-fenilpropil}carbamato de terc-butilo (L5)

IEP (+) EM: m/z 447 (MH+). RMN de ^1H : 1,36 (s, 9H), 2,68 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,89 (t, J=5,55, 1H), 7,69 (d, J=5,00, 1H), 7,82 (d, J=8,78, 1H), 8,31 (d, J=5,1-2, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,97 (s, 1H).

- 15 **[(2S)-3-Fenil-2-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-2-il]carbonil)amino]propil}carbamato de terc-butilo (L8)**

IEP (+) EM: m/z 529 (MH+). RMN de ^1H : 1,36 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 5,75 (m, 2H), 7,60 (d, J=5,37, 1H), 8,09 (d, J=8,66, 1H), 8,40 (d, J=5,24, 1H), 8,45 (s, 1H).

- 20 **{3-[3-({[1-(1S)-1-Bencil-2-({terc-butoxicarbonil)aminoetil}carbamoil)-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-1-il]propil}carbamato de terc-butilo (E13)**

IEP (+) EM: m/z 604 (MH+). RMN de ^1H : 1,35 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,84 (tt, J=7,30,7,30, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,07 (t, J=6,34, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,21 (t, J=7,44, 2H), 6,84 (t, J=6,34, 1H), 6,95 (t, J=5,97, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,39 (d, J=8,54, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,61, 1H), 8,35.

- 25 **{(2S)-3-Fenil-2-({[1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-3-il]carbonil)amino]propil}carbamato de terc-butilo (E20)**

IEP (+) EM: m/z 575 (MH+). RMN de ^1H : 1,36 (s, 9H), 3,08 (t, J=5,79, 2H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,15 (tq, J=6,93, 1H), 6,84 (q, J=5,24, 1H), 7,43 (d, J=8,29, 1H), 7,46 (d, J=5,24, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,37, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 50

- 30 **N-[(1S)-2-Amino-1-benciletil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-3-carboxamida (E14)**

- 35 A una solución de [(2S)-3-fenil-2-({[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-3-il]carbonil)amino]propil}carbamato de terc-butilo L8 (0,38 mmol) en dioxano seco (20 ml), se añadió HCl 4M en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 19:1) dio, después de triturar con éter dietílico, el compuesto del epígrafe (75% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 429 (MH+).

RMN de ^1H : 4,06-4,18 (m, 1H), 5,32 (q, J=8,98, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,48 (d, J=5,24, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,41, 1H), 8,38 (d, J=5,24, 1H), 8,40 (s, 1H).

- 40 Empleando la misma metodología pero usando la amida protegida correspondiente se prepararon los siguientes compuestos:

N-[(1S)-2-Amino-1-benciletil]-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-3-carboxamida (E15)

IEP (+) EM: m/z 347 (MH+). RMN de ^1H : 4,36 (M, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 7,97 (s a, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,58 (d, J=6,22, 1H), 12,72 (s a, 1H).

N-[(1S)-2-Amino-1-benciletil]-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-2-carboxamida (L6)

- 45 IEP (+) EM: m/z 347 (MH+). RMN de ^1H : 2,73 (d, J=4,27, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 8,04 (s a, 3H), 8,20 (d, J=6,22, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,5-8,7 (m, 3H), 12,74 (s, 1H).

N-[(1S)-2-Amino-1-benciletil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]isoquinolin-2-carboxamida (L9)

IEP (+) EM: m/z 429 (MH+). RMN de ^1H : 4,03 (m, 1H), 5,75 (m, 2H), 6,81 (s a, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,60 (d, J=5,30,

1 H), 8,12 (d, $J=8,41$, 1 H), 8,40 (d, $J=5,30$, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

***N*-[(1*S*)-2-Amino-1-benciletil-1-(2-hidroxietyl)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida (E21)**

IEP (+) EM: m/z 391 (MH⁺). RMN de ¹H: 3,79 (t, $J=5,37$, 2H), 4,37 (t, $J=5,43$, 2H), 5,20 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (d, $J=6,46$, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 8,06 (d, $J=8,41$, 1 H), 8,55 (d, $J=6,34$, 1H), 8,58 (s, 1 H), 14,97 (s a, 1 H).

5 ***N*-[(1*S*)-2-Amino-1-benciletil]-1-(3-aminoaropil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida (E16)**

IEP (+) EM: m/z 404 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,08 (m, 2H), 4,46 (t, $J=7,19$, 2H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,88 (d, $J=6,46$, 1H), 8,00-8,20 (3 s a, 7H), 8,23 (d, $J=8,41$, 1H), 8,57 (d, $J=6,46$, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

Ejemplo 51

Hidrocloreuro de 7,8-dihidro-6*H*-isoquinolin-5-ona (8A)

10 Una solución de 7,8-dihidro-6*H*-isoquinolin-5-ona oxima (50 mmol) en acetona (400 ml) y HCl 6N (160 ml) se calentó hasta reflujo durante 15 h. Se eliminaron los disolventes y el residuo se recogió con etanol. El sólido obtenido se filtró y se lavó con etanol y éter dietílico. El compuesto del epígrafe se recuperó con un 95% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 148 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,10 (q, $J=12,53$, 6,23, 1 H), 2,70 (d, $J=6,19$, 1 H), 2,98 (t, $J=6,10$, 2H), 7,75 (d, $J=5,12$, 1H), 8,65 (d, $J=5,12$, 1 H), 8,78 (s, 1H).

15 **Ejemplo 52**

Hidrobromuro de 6-bromo-7,8-dihidro-6*H*-isoquinolin-5-ona (8B)

Una suspensión de 7,8-dihidro-6*H*-isoquinolin-5-ona 8A (13,3 mmol) y bromuro perbromuro de piridinio (13,3 mmol) se suspendió en ácido acético glacial (15 ml), y se calentó hasta 100°C con radiación por microondas durante 15 min. Se filtró el sólido formado dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo con un 83% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 227 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,39-2,62 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 4,43 (dd, $J=12,50$, 4,94, 1H), 7,72-7,83 (m, 1 H), 8,61-8,74 (m, 1 H), 8,75-8,85 (m, 1 H).

Ejemplo 53

Éster etílico del ácido ciano-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-acético (8C)

25 A una solución agitada, fría (4°C) de cianoacetato de etilo (52,2 mmol) y 6-bromo-7,8-dihidro-6*H*-isoquinolin-5-ona 8B (6,5 mmol) en DMF (10 ml), se añadió DIEA (19,5 mmol). La mezcla se llevó hasta ta y se agitó durante 4 h. Se eliminó el disolvente y el residuo, disuelto en DCM, se lavó repetidamente con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) proporcionó el compuesto del epígrafe con un 95% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 259 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,15-1,32 (m, 3H), 1,98-2,44 (m, 2H), 3,59-3,82 (m, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,70 (s, 1 H), 7,67-7,73 (m, 1 H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,75-8,78 (m, 1 H).

Ejemplo 54

Hidrobromuro de éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico (F1)

35 A HBr al 33% agitado, frío (4°C) en ácido acético (27 ml), se añadió, gota a gota éster etílico del ácido ciano-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-acético 8C (7 mmol), disuelto en ácido acético (22 ml) y éter dietílico (22 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. Se filtró el precipitado y se lavó repetidamente con éter dietílico proporcionando el producto del epígrafe con un 89% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 322 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,32 (t, $J=7,19$, 3H), 3,02-3,33 (m, 4H), 4,17-4,31 (m, 2H), 7,89 (d, $J=6,22$, 1 H), 8,61-8,64 (m, 1 H), 8,65-8,70 (m, 1 H), 13,49 (s a, 1 H).

Ejemplo 55

Éster etílico del ácido 2-*o*-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico (F3)

40 A una suspensión de éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico F1 (0,497 mmol) en tolueno (4 ml) y etanol (4 ml), se añadieron ácido *o*-tolilborónico (0,75 mmol), LiCl (1,49 mmol), Na₂CO₃·10H₂O (1,74 mmol) y (PPh₃)₂PdCl₂ (3,5 mg). La mezcla se calentó a 150°C durante 15 min con radiación por microondas y luego se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95:5) proporcionó el compuesto del epígrafe (85% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 333 (MW). RMN de ¹H: 1,03 (d, $J=7,07$, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,93 (t, $J=7,40$, 2H), 3,03 (t, $J=7,30$, 2H), 4,00 (q, $J=7,07$, 2H), 7,22 - 7,39 (m, 4H), 7,45 (d, $J=5,12$, 1 H), 8,34 (d, $J=5,00$, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 12,18 (s a, 1 H). Empleando la misma metodología pero usando ácido fenilborónico se preparó el siguiente compuesto:

Éster etílico del ácido 2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico (F2)

IEP (+) EM: m/z 319 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,15 (t, $J=7,07$, 3H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 4,11 (q, $J=7,07$,

2H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,52-7,60 (m, 3H), 8,33-8,38 (m, 2H), 12,13 (s a, 1H).

Ejemplo 56

Éster etílico del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E2)

5 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico F1 (0,5 mmol), LiCl (1,499 mmol), Na₂CO₃·10H₂O (1,74 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,005 mmol) en EtOH (4 ml) y tolueno (4 ml) se calentó con radiación por microondas hasta 150°C durante 20 min. Los disolventes se eliminaron, se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 95:5). El compuesto del epígrafe se obtuvo con un 50% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 243 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,29 (t, J=7,07, 3H), 2,83-3,00 (m, 4H), 4,20 (q, J=7,07, 2H), 7,42 (d, J=5,00, 1 H), 7,59 (d, J=3,17, 1 H), 8,29-8,42 (m, 2H), 12,22 (s a, 1 H).

Ejemplo 57

Ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (E6)

15 A una solución de éster etílico del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico E2 (0,165 mmol) en etanol (3 ml), se añadió KOH 2N (20 eq) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Después de eliminar el disolvente la solución se neutralizó con HCl 1 N y el precipitado se filtró y se secó, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 56% de rendimiento.

Ejemplo 58

7-Bencil-3-etoxicarbonil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro (XXIIA, R₂=o-tolilo, R₅=etilo)

20 Se calentó hasta 120°C con radiación por microondas durante 30 minutos una solución de éster etílico del ácido 2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico F3 (0,33 mmol) y bromuro de bencilo (0,27 mmol) en THF (5 ml). Se eliminaron los volátiles, se añadió éter dietílico a la mezcla y el compuesto del epígrafe se aisló como un sólido con un 78% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 424 (MH⁺).

Empleando la misma metodología pero partiendo del bromoéster F1 se preparó el siguiente compuesto:

25 **Éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (XXIIB, R₂=bromo, R₅=etilo)**

IEP (+) EM: m/z 413 (MH⁺).

Ejemplo 59

30 **7-Bencil-3-etoxicarbonil-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro (XXIIIA, R₁=metilo, R₂=o-tolilo, R₅=etilo)**

Una mezcla de 7-bencil-3-etoxicarbonil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro XXIIA (0,32 mmol), Cs₂CO₃ (0,99 mmol) y yoduro de metilo (0,99 mmol) en THF (15 ml) se agitó hasta ta durante 48 h. El compuesto del epígrafe bruto obtenido se usó como tal sin purificación posterior. IEP (+) EM: m/z 437 (MH⁺).

Ejemplo 60

35 **7-Bencil-2-bromo-3-etoxicarbonil-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro (XXIIIB, R₁=metilo, R₂=bromo, R₅=etilo)**

40 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico XXIIB (1,6 mmol), NaH (3,2 mmol) y bromuro de bencilo (2,4 mmol) en THF (15 ml), se agitó a ta durante 48 h. El producto de reacción bruto resultante [9A, IEP (+) EM: m/z 413 (MH⁺)], se usó como tal en la etapa siguiente, tratando así con NaH (1,6 mmol) y yoduro de metilo (1,6 mmol) con agitación durante 15 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (1,64 mmol). IEP (+) EM: m/z 427 (MH⁺).

Ejemplo 61

Éster etílico del ácido 1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (F4)

45 A una solución de 7-bencil-3-etoxicarbonil-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro XXIIIA (1,64 mmol) en DMSO seco (1 ml), se añadió terc-butóxido potásico 1 M (11,5 mmol) en THF. La solución se burbujeó con aire seco durante la noche. Se eliminaron los volátiles, el residuo se suspendió en DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 20:1) proporcionó el compuesto del epígrafe. IEP (+) EM: m/z 347 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,1 (t, J=7,1, 3H),

2,15 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,05 (q, $J=7,1$, 2H), 4,2 (s, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,48 (d, $J=5,1$, 1H), 8,36 (d, $J=5,1$, 1H), 8,4 (s, 1H). De forma análoga, partiendo del bromuro de N-bencil-isoquinolinio correspondiente (XXIIIB), se obtuvo el siguiente producto:

Éster etílico del ácido 2-bromo-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (F6)

- 5 IEP (+) EM: m/z 336 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,32 (t, $J=7,19$, 3H), 3,02-3,33 (m, 4H), 4,1 (s, 3H), 4,17-4,31 (m, 2H), 7,89 (d, $J=6,22$, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 8,65-8,70 (m, 1H).

Ejemplo 62

7-Bencil-3-carboxi-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro (XXIV, R₁=metilo, R₂=o-tolilo)

- 10 A una solución de 7-bencil-3-etoxicarbonil-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro XXIIIA (0,4 mmol) en EtOH al 95% (20 ml), se añadió solución de NaOH al 25% en agua (0,6 ml). La solución se calentó a 60°C durante 3 h, luego se enfrió hasta ta y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 20 ml de agua y la solución se acidificó hasta pH 6 con HCl 2N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó (53% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 409 (MH⁺).

15 **Ejemplo 63**

7-Bencil-3-carboxi-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro (XXV, R₁=metilo, R₂=o-tolilo, R₅=H)

- 20 A una solución de 7-bencil-3-carboxi-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro XXIV (0,2 mmol) en DMF seco (20 ml), se añadieron HOBT.NH₃ (0,816 mmol), TBTU (0,41 mmol) y DIEA (0,14 ml). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con agua. Las fases orgánicas se recogieron, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto obtenido se usó como tal sin purificación posterior. IEP (+) EM: m/z 408 (MH⁺).

Ejemplo 64

Amida del ácido 1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-3-carboxílico (F5)

- 25 A una solución de 7-bencil-3-carbamoi-1-metil-2-o-tolil-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]isoquinolin-7-io; bromuro XXV (1,64 mmol) en DMSO seco (1 ml), se añadió terc-butóxido potásico 1M (11,5 mmol) en THF. La solución se burbujeó con aire seco durante la noche. Se eliminaron los volátiles, el residuo se suspendió en DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 20:1) proporcionó el compuesto deseado.

- 30 IEP (+) EM: m/z 318 (MH⁺); RMN de ¹H: 2,15 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 6,1 (s a, 1 H), 6,95 (s a, 1 H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,5 (d, $J=5,3$, 1H), 8,4 (d, $J=5,3$, 1 H), 8,6 (s, 1H).

Ejemplo 65

Éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2,3-dicarboxílico (12B, R₂=COOtBu, R₅=etilo)

- 35 A una solución de éster etílico del ácido (3-etoxi-2-oxo-ciclohex-3-enil)-oxo-acético (20,8 mmol) en tolueno seco (100 ml), se añadieron tetrarrodiododecacarbonilo (0,32 mmol) e isocianatoacetato de t-butilo (25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. El disolvente se evaporó y al residuo, disuelto en 30 ml de diclorometano, se añadió 1 ml de ácido acético glacial. La solución se agitó a ta durante 1 h y luego se evaporaron los disolventes orgánicos hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/AcOEt 8:2) proporcionó el compuesto del epígrafe con un 24% de rendimiento. IEP (+) EM: m/z 308 (MH⁺).

Empleando la misma metodología pero usando el isocianato adecuado se obtuvo el siguiente compuesto:

Éster dietílico del ácido 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2,3-dicarboxílico (12D, R₂=COOEt, R₅=etilo)

IEP (+) EM: m/z 280 (MH⁺).

Ejemplo 66

- 45 **Éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2,3-dicarboxílico (XXVIA, R₁=metilo, R₃=COOtBu, R₅=etilo)**

A una solución de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2,3-dicarboxílico 12B (0,72 mmol) en DMF seco (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (1,44 mmol) y yoduro de metilo (2,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 1 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se

disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe con un rendimiento cuantitativo. IEP (+) EM: m/z 322 (MH+).

Empleando la misma metodología en 12D, se obtuvo el siguiente compuesto:

5 **Éster dietílico del ácido 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2,3-dicarboxílico (XXVIB, R_1 =metilo, R_2 =COOEt, R_5 =etilo)**

IEP (+) EM: m/z 294 (MH+).

Ejemplo 67

Éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico (N6)

10 A una solución de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 1-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2,3-dicarboxílico XXVIA (4,67 mmol) en DMF (20 ml), se añadió N,N-dimetilformamida di-terc-butilacetal (2 ml) y la solución se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta ta se añadieron hidrocloreto de guanidina (14 mmol) y K_2CO_3 (14 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/hexano 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (80% de
15 rendimiento). IEP (+) EM: m/z 373 (MH+). RMN de ^1H : 1,28 (t, J=7,07, 3H), 1,55 (s, 9H), 2,68 (t, J=7,80, 2H), 2,79 (t, J=7,80, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,23 (q, J=7,07, 2H), 6,40 (s a, 2H), 7,97 (s, 1 H).

Empleando la misma metodología en XXVIB, se obtuvo el siguiente compuesto:

Éster dietílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico (N5)

20 IEP (+) EM: m/z 345 (MH+). RMN de ^1H : 1,26 (t, J=7,07, 3H), 1,30 (t, J=7,07, 3H), 2,69 (t, J=7,80, 2H), 2,80 (t, J=7,80, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,21 (q, J=7,07, 2H), 4,32 (q, J=7,07, 2H), 6,42 (s a, 2H), 8,08 (s, 1 H).

Ejemplo 68

Éster 3-etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico (N7)

25 A una solución de éster 2-terc-butílico éster 3-etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico N6 (3,76 mmol) en 20 ml de EtOH, se añadió HCl 2N (2 ml). La solución se agitó a reflujo durante 5 h y luego se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto del epígrafe con un rendimiento cuantitativo. IEP (+) EM: m/z 317 (MH⁺), EM (EP⁻) 315. RMN de ^1H : 1,27 (t, J=7,08, 3H), 2,79 (t, J=7,68, 2H), 2,93 (t, J=7,68, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,23 (q, J=7,08, 2H), 7,96 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H).

30 **Ejemplo 69**

Éster etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-carboxílico (N1)

A una solución de éster 3-etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-2,3-dicarboxílico N7 (3,16 mmol) en una mezcla DCM (10 ml) y agua (10 ml), bajo agitación vigorosa a 50°C, se añadió NaHCO_3 (9,48 mmol) y una solución acuosa (4 ml) de yodo (4,1 mmol) y yoduro potásico (7,58 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 h, se enfrió hasta ta y se separó la fase orgánica y se lavó con NaHSO_3 acuoso. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 7:3) proporcionó el compuesto del epígrafe (30% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 399 (MH+). RMN de ^1H : 1,32 (t, J=7,07, 3H), 2,65 (t, J=7,68, 2H), 2,91 (t, J=7,68, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,24 (q, J=7,07, 2H), 6,34 (s a, 2H), 8,02 (s, 1 H). Ejemplo 70

40 **Éster etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (M1)**

A una solución de éster etílico del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico N1 (0,62 mmol) en DMF (5 ml) y bajo argón, se añadieron HCOONa (1,4 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (83% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 273 (MH+). RMN de ^1H : 1,32 (t, J=7,07, 3H), 2,70 (t, J=7,70, 2H), 2,90 (t, J=7,70, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,25 (q, J=7,07, 2H), 6,35 (s a, 2H), 7,73 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H).

Ejemplo 71

Ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (M2)

50 A una solución de éster etílico del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-

carboxílico M1 (0,51 mmol) en EtOH al 95% (10 ml), se añadió KOH (1,54 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 10 h, luego se enfrió y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 30 ml de agua, se acidificó con AcOH glacial y se filtró el precipitado y se lavó con agua. El producto se secó proporcionando el compuesto del epígrafe (75% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 245 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,65 (t, J=7,80, 2H), 2,92 (t, J=7,80, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,39 (s a, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,30 (s a, 1H).

Ejemplo 72

Amida del ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (M3)

A una solución de ácido 8-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico M2 (0,08 mmol) en DMF seco (4 ml), se añadieron HOBT.NH₃ (0,164 mmol), TBTU (0,164 mmol) y DIEA (0,328 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en 10 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (55% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 244 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,73 (t, J=7,44, 2H), 3,00 (t, J=7,44, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,94 (s a, 1 H), 7,35 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,96 (s, 1 H), 7,76 (s a, 3H).

Ejemplo 73

Ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N2)

A una solución de éster etílico del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico N1 (1,28 mmol) en EtOH al 95% (30 ml) se añadió NaOH 4M (1,2 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 10 h, luego se enfrió y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 30 ml de agua, se acidificó con AcOH glacial y se filtró el precipitado y se lavó con agua. El producto se secó proporcionando el compuesto del epígrafe (95% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 371 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,63 (t, J=7,80, 2H), 2,90 (t, J=7,80, 2H), 4,18 (s, 3H), 6,33 (s a, 2H), 8,00 (s, 1 H), 12,26 (s a, 1 H).

Ejemplo 74

Amida del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N3)

A una solución de ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico N2 (0,6 mmol) en DMF seco (10 ml), se añadieron HOBT.NH₃ (1,19 mmol), TBTU (1,19 mmol) y DIEA (0,4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 24 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en 20 ml de agua, se filtró y se lavó con agua y luego se secó proporcionando el compuesto del epígrafe (60% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 370 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,62 (t, J=7,60, 2H), 2,75 (t, J=7,60, 2H), 4,13 (s, 3H), 6,28 (s a, 2H), 7,07 (s a, 1 H), 7,18 (s a, 1 H), 7,98 (s, 1 H).

Ejemplo 75

Amida del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N4)

A una suspensión de amida del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico N3 (0,34 mmol) en 15 ml de DMF bajo argón, se añadieron ácido fenilborónico (0,5 mmol), LiCl (1 mmol), Na₂CO₃ (0,85 mmol), agua (1 ml) y (PPh₃)₂PdCl₂ (7 mg). La mezcla se calentó a 100°C durante 10 h y luego se evaporó hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 20:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (74% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 320 (MH⁺). RMN de ¹H: 2,68 (t, J=7,80, 2H), 2,84 (t, J=7,80, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,21 (s a, 2H), 6,27 (s a, 1 H), 6,91 (s a, 1 H), 7,41-7,54 (m, 5H), 7,99 (s, 1 H).

Ejemplo 76

Amida del ácido 8-amino-2-yodo-1-metil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N10)

Una suspensión de amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-4,5-dihidro-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico N4 (0,25 mmol) y Pd al 10% sobre carbón (50 mg) en 10 ml de xileno se calentó hasta reflujo durante 15 días. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se evaporó el disolvente hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe (85% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 318 (MH⁺). RMN de ¹H: 4,21 (s, 3H), 6,15 (s a, 1H), 6,76 (s a, 2H), 7,08 (s a, 1 H), 7,42 (d, J=8,50, 1 H), 7,52-7,65 (m, 5H), 7,83 (d, J=8,50, 1 H), 9,03 (s, 1 H).

Ejemplo 77

Éster etílico del ácido 8-amino-2-fenil-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N8)

A una solución de éster etílico del ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (XXVIIA, R₂=fenilo, R₃=COOEt, 0,099 mmol) en dioxano (4 ml), bajo argón, se añadieron viniltributilestaño (0,099

mmol), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (0,0045 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 h, se enfrió hasta ta, se filtró el precipitado a través de una almohadilla de Celite y la solución resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/hexano 4:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,03 mmol, 30% de rendimiento), IEP (+) EM: m/z 333 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,20 (t, J=7,03, 3H), 4,19 (q, J=7,03, 2H), 6,55 (s a, 2H), 7,50 (d, J=8,60, 1 H), 7,53-7,70 (m, 5H), 7,90 (d, J=8,60, 1 H), 9,07 (s, 1H), 12,93 (s, 1 H), y éster etílico del ácido 5-amino-8-metileno-2-fenil-3,8-dihidro-3,4,6-triaza-ciclopenta[a]indeno-1-carboxílico (0,024 mmol) (XXVIII, R₂=fenilo, R₃=COOEt), IEP (+) EM: m/z 333 (MH⁺). RMN de ¹H: 1,14 (t, J=7,07 Hz, 3H), 4,16 (q, J=7,07 Hz, 2H), 6,02 (d, J=1,32, 1H), 6,43 (d, J=1,32, 1H), 6,57 (s a, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 12,74 (s, 1 H).

10 Empleando la misma metodología pero partiendo de amida del ácido 5-(2-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-4-yodo-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (XXVIIB, R₂=fenilo, R₃=CONH₂), se obtuvieron los siguientes compuestos:

Amida del ácido 8-amino-2-fenil-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N9),

IEP (+) EM: m/z 304 (MH⁺). RMN de ¹H: 6,50 (s a, 2H), 7,20 (s a, 2H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,47 (d, J=8,50, 1 H), 7,62 (d, J=8,50, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 11,40 (s, 1 H), y

15 **Amida del ácido 5-amino-8-metileno-2-fenil-3,8-dihidro-3,4,6-triaza-ciclopenta[a]indeno-1-carboxílico (XXVIII, R₂=fenilo, R₃=CONH₂);**

IEP (+) EM: m/z 304 (MH⁺). RMN de ¹H: 5,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,53 (s a, 2H), 7,25 (s a, 2H), 7,35 (t, J=7,35, 1 H), 7,43 (t ancho, J=7,35, 2H), 7,65 (d a, J=7,35, 2H), 8,38 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H).

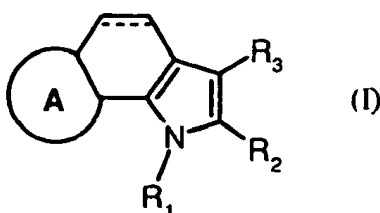
Ejemplo 78

20 **Amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico (N10)**

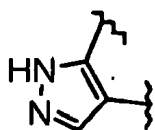
A una solución de amida del ácido 8-amino-2-fenil-1H-1,7,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno-3-carboxílico N9 (0,16 mmol) en DMF seco (5 ml), se añadieron carbonato de cesio (0,7 mmol) y yoduro de metilo (0,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 1 h y luego se evaporó el disolvente. El residuo sólido se lavó con agua y se secó, dando el compuesto del epígrafe (78% de rendimiento). IEP (+) EM: m/z 391 (MH⁺). RMN de ¹H: 4,21 (s, 3H), 6,15 (s a, 1H), 6,76 (s a, 2H), 7,08 (s a, 1H), 7,42 (d, J=8,50, 1H), 7,52-7,65 (m, 5H), 7,83 (d, J=8,50, 1 H), 9,03 (s, 1 H).

REIVINDICACIONES

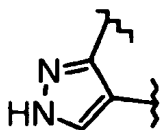
1 Un compuesto de la fórmula (I):



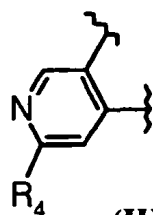
en la que el anillo A representa un heterociclo condensado de la fórmula IIa, IIb, III o IV:



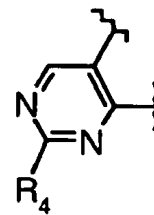
(IIa)



(IIb)



(III)



(IV);

5

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, heterociclilo, arilo, heterocicliloxi-alquilo y alcoxicarbonilo;

R₂ es átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de fórmula -COOR₅ o -CONHR₅, donde R₅ representa uno de los significados definidos antes para R₁, o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 R₃ es átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -CHO, -COOR₅ o -CONHR₅, donde R₅ es como se ha definido antes;

R₄ es átomo de hidrógeno o NHR₆, donde R₆ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

significa un enlace sencillo o doble Carbono-Carbono (-CH₂-CH₂- o -CH=CH-);

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con las condiciones de que

- si R₂ es átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, entonces R₃ no es átomo de hidrógeno, y

20 - si el anillo A es un heterociclo condensado de la fórmula III, R₃ y R₄ son átomos de hidrógeno, y significa doble enlace Carbono-Carbono (-CH=CH-), entonces R₂ no es COOH, COOMe o COOEt y el compuesto 1H-pirrolo[2,3-f]isoquinolin-3-carboxaldehído está excluido.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 en el que R₂ representa átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo -C(O)NHR₅ y R₃ representa átomo de hidrógeno o un grupo -CONHR₅, donde R₅ es como se define en la reivindicación 1.

25 3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o 2 en el que R₁ representa átomo de hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido; R₂ representa átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo -CONHR₅, donde R₅ representa el grupo (S)-3-fenil-propano-1-amino-2-ilo; R₃ representa átomo de hidrógeno o un grupo -CONHR₅, donde R₅ representa átomo de hidrógeno o el grupo (S)-3-fenil-propano-1-amino-2-ilo; R₄ representa átomo de hidrógeno o NH₂.

30 4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;

amida del ácido 1-metil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;

- amida del ácido 2-cloro-1-metil-1,6-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-metil-2-fenil-1,7-dihidro-1,6,7-triaza-as-indaceno-3-carboxílico;
- ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- {(2*S*)-2-[(4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-ilcarbonil)amino]-3-fenilpropil}carbamato de *terc*-butilo;
- [(2*S*)-3-fenil-2-({1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-il}carbonil)amino)propil]carbamato de *terc*-butilo;
- N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- 10 *N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletil]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletil]-1-(2-hidroxietil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxamida;
- éster etílico del ácido 2-bromo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-metil-2-*o*-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- amida del ácido 2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- 15 ácido 2-(4-bromo-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- amida del ácido 2-(4-bromo-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbaldehído;
- ((*S*)-2-amino-1-bencil-etil)-amida del ácido 2-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- 2-piridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carbaldehído;
- 20 amida del ácido 2-piridin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-3-carboxílico;
- ácido 4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxílico;
- N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletil]-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxamida;
- N*-[(1*S*)-2-amino-1-benciletil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-2-carboxamida;
- amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 8-amino-2-fenil-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico;
- y amida del ácido 8-amino-1-metil-2-fenil-1*H*-1,7,9-triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-3-carboxílico.
5. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo el procedimiento comenzar con materiales de partida fácilmente disponibles, usar métodos y procedimientos generales conocidos, si fuera necesario, proteger de forma conveniente y luego desproteger determinados grupos funcionales para evitar reacciones no deseadas y, opcionalmente convertir un compuesto obtenido de la fórmula I en otro compuesto diferente de fórmula I y/o en sales farmacéuticamente aceptables del mismo por reacciones bien conocidas.
- 30
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una cantidad farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35
7. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas de los mismos como se define en la reivindicación 6 y uno o más agentes quimioterápicos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia anticancerosa.
- 40
8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, para su uso como un medicamento.
9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la

reivindicación 1, para su uso como medicamento para tratar trastornos de proliferación celular causados y/o asociados con una actividad alterada de proteína cinasas.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque los trastornos de proliferación celular están causados por y/o asociados con una Cdc7 o AKT cinasa alterada.

- 5 11 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que el trastorno proliferativo celular es un cáncer seleccionado de carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide; tumores de origen mesenquimal; tumores del sistema nervioso central y periférico; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.
- 10 12 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en el que el trastorno proliferativo celular se selecciona de hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgicas.
- 15 13 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso como un medicamento para tratar trastornos de proliferación celular causados por y/o asociados con actividad de proteína cinasa alterada, caracterizado porque es para su uso como medicamento junto con radioterapia o en un régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.
- 14 Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento con actividad antitumoral.