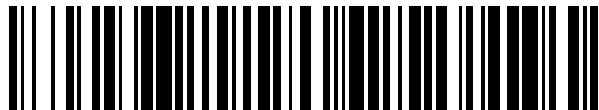


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 594**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2008 E 08707340 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2121682**

54 Título: **Derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidin-2-il-amina**

30 Prioridad:

**21.02.2007 DE 102007008419**

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

**31.10.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

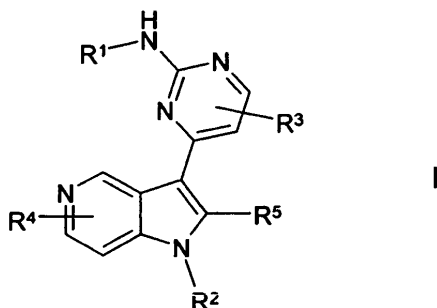
**ES 2 427 594 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidin-2-il-amina

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



5 donde

R<sup>1</sup> significa H, A, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar o -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het,

R<sup>2</sup> significa H,

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

R<sup>4</sup> significa H,

10 R<sup>5</sup> significa H,

R<sup>6</sup> significa H o alquilo con 1-6 átomos de C,

A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', Hal y/o A,

15 Het significa furilo, tienilo, pirroloilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo no sustituidos o mono- o di-sustituidos con OH, OA, Hal y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

20 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto fundamental de la invención es hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

25 Se encontró que los compuestos de la fórmula I y sus sales y/o solvatos poseen propiedades farmacológicas muy valiosas junto con una buena tolerancia.

Principalmente muestran un efecto inhibitor de la proliferación celular/vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Los compuestos de la invención pueden usarse, por lo tanto, para combatir y/o tratar tumores, crecimiento tumoral y/o metástasis tumorales. El efecto antiproliferativo puede ensayarse en una prueba de proliferación/prueba de vitalidad.

30 Otros derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina se describen, por ejemplo, por P.M. Fresneda et al. en Tetrahedron 57 (2001) 2355-2363. Otros derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina también son descritos por A. Karpov en su disertación, Universidad de Heidelberg, abril de 2005.

Otros derivados de amino-piridina que tienen un residuo de 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo, se encuentran descritos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes en la WO 2004/089913.

De conformidad con esto, los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente inocua se administran para tratar cáncer, incluidos aquellos carcinomas sólidos como, por ejemplo, carcinomas (de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga urinaria o del colon), enfermedades mieloides (por ejemplo, leucemia mielocítica) o adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosos). Entre los tumores se cuentan además la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón, entre ellos adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas y/o carcinoma de mamá

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

Como enfermedades hiperproliferativas cancerosas se consideran cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. El crecimiento celular canceroso es principalmente una enfermedad que representa una meta para la presente invención. Por eso, son objeto de la presente invención compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos de la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos de la invención a un paciente con necesidad de una administración de este tipo.

Puede mostrarse que los compuestos de la invención presentan un efecto antiproliferativo. Los compuestos de la invención se administran a un paciente con enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de trasplantes o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratamiento" se usa como referencia al impedimento de enfermedades, así como también al tratamiento de dolencias preexistentes. El impedimento de la proliferación/vitalidad se logra por medio de la administrando los compuestos de la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para impedir el crecimiento tumoral. Como alternativa, los compuestos se usan para tratar enfermedades crónicas estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

El hospedero, o paciente, puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

La susceptibilidad de una célula determinada al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la proliferación celular, vitalidad celular o migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuenta la cantidad de las células viables que quedaron después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen, pero no se limitan a las mismas, las siguientes dolencias. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias en las que están presentes la proliferación y/o la migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de la vena del injerto, restenosis de la prótesis perianastomótico, restenosis post-angioplastia o colocación del stent y similares.

También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), las sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, los cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

5

mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

10

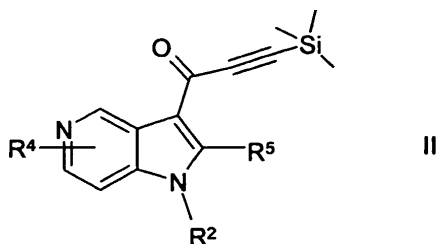
La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera particularmente preferida se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

15

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

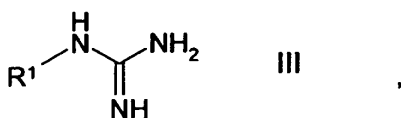
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R<sup>2</sup> significa un grupo protector de indol,

20

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



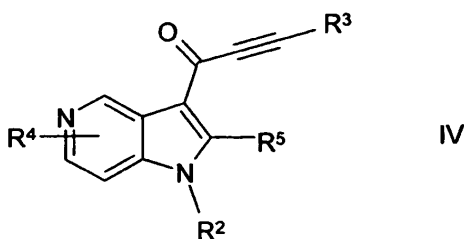
donde R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y simultáneamente o a continuación se disocia el grupo protector de indol,

25

o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV



donde

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

c) porque se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

5 o

d) en un compuesto de la fórmula I un residuo R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> se convierte en otro residuo R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup>,

i) disociando un grupo protector de amino,

y/o

ii) realizando una alquilación,

10 y/o una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

Previa y posteriormente, los residuos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en la fórmula I, en tanto no se indique algo diferente de manera expresa.

15 A, A' significan, respectivamente, independientes entre sí, alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

20 A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

25 Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, además se prefiere 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa particularmente preferible fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', Hal y/o A.

30 Het significa particularmente preferible furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo, no sustituidos o mono- o di-sustituidos con OH, OA, Hal y/o A; muy particularmente preferible furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo.

R<sup>1</sup> significa preferentemente H, A, -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar o -[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het.

35 R<sup>2</sup> significa preferentemente H.

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

R<sup>4</sup> significa preferentemente H.

R<sup>5</sup> significa preferentemente H.

R<sup>6</sup> significa preferentemente H.

40 Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferible F o Cl.

Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

5 Por consiguiente son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente.

Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lk que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no designados con más detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I,

donde no obstante

10 en la

$R^1$  significa H, A,  $-[C(R^6)_2]_nAr$  o  $-[C(R^6)_2]_nHet$ ;

en lb

$R^2$  significa H;

en lc

15  $R^3$  significa H o A;

en ld

$R^4$  significa H;

en le

$R^5$  significa H;

20 en lf

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con OH, OA, Hal y/o A;

en lg

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados con F;

25 en li

Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo, no sustituidos o mono- o di-sustituidos con OH, OA, Hal y/o A;

en lj

30 Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo;

en lk

$R^1$  significa H, A,  $-[C(R^6)_2]_nAr$  o  $-[C(R^6)_2]_nHet$ ,

$R^2$  significa H,

$R^3$  significa H o A,

35  $R^4$  significa H,

R<sup>5</sup> significa H,

R<sup>6</sup> significa H o alquilo con 1-6 átomos de C,

A, A' significan respectivamente, independientes entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de carbono, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

5 Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', Hal y/o A,

Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo, no sustituido o mono- o di-sustituido con OH, OA, Hal y/o A;

10 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II y con compuestos de la fórmula III. Los compuestos de las fórmulas II y III son conocidos por lo regular. No obstante, si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos per se.

20 La reacción se efectúa en un solvente inerte y se efectúa por lo regular en presencia de un producto que enlaza ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

25 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre 40° y 130°, particularmente preferible entre 60° y 110°.

30 Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefieren glicoléter, THF, diclorometano y/o DMF.

35 Grupos protectores de indol preferidos son, por ejemplo, grupos protectores sulfonilo tales como tosilo o mesilo, además grupos protectores tales como, por ejemplo, BOC.

40 Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III con compuestos de la fórmula IV los compuestos de la fórmula IV son conocidos por lo regular. Pero si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos per se. La reacción se efectúa en un solvente inerte y se efectúa por lo regular en presencia de un producto que enlaza ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre 40° y 120°, particularmente preferible entre 60° y 110°. Como solventes inertes son adecuados los mencionados previamente.

50 La disociación de un éter se efectúa con métodos conocidos por el especialista. Un método estándar para la disociación de éter, por ejemplo de un éter metílico, es el uso de tribromuro de boro. Los grupos protectores que

pueden eliminarse por medio de hidrogenólisis, por ejemplo la disociación de un éter bencílico, pueden disociarse, por ejemplo, tratando con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un soporte como carbón). En tal caso, como solventes son adecuados los implicados con anterioridad, en particular, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. Por lo regular la hidrogenólisis se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar.

Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, usando ácido acético o NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas entre 0 y 100°.

Las alquilaciones en el nitrógeno se realizan en condiciones estándar, tal como se conocen por parte del especialista.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, principalmente hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que en lugar de uno o varios grupos libres amino y/o hidroxilo contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H, el cual está enlazado con un átomo de N, tienen un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (donde R' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además se prefieren materiales de partida que en lugar del átomo de H de un grupo hidróxido tienen un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R"O-fenilo (donde R" significa un grupo protector de hidroxilo).

Varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes, también pueden estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden disociarse de manera selectiva.

La expresión "grupo protector de amino" es conocida en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (para bloquear) un grupo amino de reacciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente después de que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Grupos típicos son principalmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, por lo demás no son críticos subtipo y su tamaño; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, principalmente 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos, alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, principalmente grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y ante todo aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también es conocida en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente después de la reacción química deseada haya sido realizada en otros sitios de la molécula. Grupos típicos son los grupos arilo, aralquilo o acilo, sustituidos o no sustituidos mencionados previamente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos puesto que se eliminan después de la reacción química (secuencia de reacciones) deseada; se prefieren grupos con 1-20, principalmente 1-10 átomos de C. ejemplos de grupos protectores hidroxilo son, entre otros, ter.-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en cuyo caso particularmente se prefieren bencilo y ter.-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres ter.-butílicos (por ejemplo Asp(OBut)).

Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales, según el grupo protector usado, por ejemplo, con ácidos fuertes, ventajosamente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como solventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. También se consideran mezclas de los previamente mencionados solventes. Se usa TFA preferentemente en



exceso sin adición de otro solvente; el ácido perclórico se use en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 de aproximadamente 50°, preferentemente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

- 5 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden disociarse, por ejemplo, con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, los grupos FMOC con una solución al 5 hasta el 50%, aproximadamente, de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

10 Grupos protectores que pueden eliminarse por hidrogenólisis (por ejemplo, CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble tal como paladio, convenientemente sobre un soporte tal como carbón). Como solventes son adecuados en tal caso los arriba indicados, principalmente, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas tales como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Un hidrogenólisis del grupo CBZ se logra, por ejemplo, en Pd/C al cinco hasta el 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en 15 metanol/DMF a 20-30°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el 20 especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Cuando el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse convirtiendo el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como 25 distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos 30 aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, 35 malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de 45 potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico 50 básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina 55 (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>

-C<sub>4</sub> ), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar una limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar una limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, por "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina aceptable en farmacia del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Por otra parte, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula puede combinarse, por ejemplo, el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describe arriba y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer comprimidos, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte, fluido y luego comprimirse directamente en comprimidos sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como excipientes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

- 5 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

10 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede emplearse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espray.

30 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos comprimidos estériles.

35 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 45 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados 50 patológicos mencionados arriba.

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

- 5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

10 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

#### USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

15 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inoecuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón, cáncer del intestino. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

20

Asimismo queda comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inoecuos para preparar un medicamento para tratar o combatir una enfermedad causada por tumores en un mamífero, en cuyo caso mediante este procedimiento se administra a un mamífero que necesite un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el especialista sin gran esfuerzo.

25

Principalmente se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad en cuyo caso la enfermedad es un tumor sólido.

30 El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, de cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o de pulmón.

Además, el tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

35 Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

También es objeto de la invención el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de osteopatías, en donde la osteopatía proviene del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

40 Los compuestos de la fórmula I también pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos que se seleccionan debido a su aptitud respectiva para la dolencia tratada.

Los presentes compuestos también son adecuados para combinarlos con agentes anticancerosos conocidos. Entre estos conocidos agentes anticancerosos se cuentan los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados, en especial, para usar en común con la radioterapia. "Moduladores de receptores de estrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógenos con el receptor,

45

independientemente de cómo sucede esto. Entre los moduladores de receptores de estrógenos se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual no debe representar restricción alguna.

5 "Moduladores de receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos con el receptor, independientemente de cómo sucede esto. Entre los moduladores de receptores de andrógenos se cuentan, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

10 "Moduladores de receptores de retinoides" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de retinoides con el receptor, independientemente de cómo sucede esto. Entre tales moduladores de receptores de retinoides se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilomitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

15 "Citotóxicos" se refiere a compuestos que en primer lugar llevan a la muerte celular por acción directa sobre la función celular o que inhiben o alteran la miosis celular, entre ellos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.

Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase WO 00/50032), lo cual no debe representar una limitación.

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

30 Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-Isopropilamino)etil]-  
35 (20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-thioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]aminol-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan los oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como los antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexat, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurin, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxiciditina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo (7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y tiosemcarbazona de 3-aminopiridin-2-carboxaldehído. Los "agentes antiproliferativos" también contienen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento tal como se listaron ya en "inhibidores de la angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumores tales como p53, que pueden darse por transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase, por ejemplo, la patente US N° 6.069.134).

Comprobación de la acción de inhibidores farmacológicos sobre la proliferación/vitalidad de células tumorales *in vitro*

1.0 Antecedentes

En la presente descripción de ensayo, se describe la inhibición de la proliferación de células tumorales / vitalidad de células tumorales por medio de principios activos.

5 Las células se siembran en placas de microtitulación (formato de 96 cavidades) en una densidad celular apropiada y las sustancias de ensayo se añaden en forma de una serie de concentraciones. Después de cuatro días más de cultivo en medio con contenido de suero, puede determinarse la proliferación de células tumorales / vitalidad de las células tumorales por medio de un sistema de ensayo con azul Alamar.

2.0 Realización del ensayo

2.1 Cultivo celular

10 Por ejemplo, líneas de células de carcinoma de colon, líneas de células de ovario, líneas de células de próstata o líneas de células de mama, etc., disponibles comercialmente.

Las células se cultivan en medio. A intervalos de varios días, se desprenden las células con ayuda de solución de tripsina de las cubetas de cultivo y se siembran en medio recién hecho en dilución apropiada. Las células se cultivan a 37° Celsius y 10% de CO<sub>2</sub>.

15 2.2. Siembra de las células

Una cantidad definida de células (por ejemplo, 2000 células) se siembran por cultivo/cavidad en un volumen de 180 µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo celular de 96 cavidades) con una pipeta de varios canales. Las células se cultivan luego en una incubadora con CO<sub>2</sub> (37°C y 10% de CO<sub>2</sub>).

2.3. Adición de las sustancias de ensayo

20 Las sustancias de ensayo se disuelven, por ejemplo, en DMSO y luego se emplean en la correspondiente concentración (eventualmente una serie de diluciones) en el medio de cultivo celular. Las etapas de dilución pueden adaptarse según la eficacia de los principios activos y la difusión deseada de las concentraciones. Las sustancias de ensayo se mezclan en las correspondientes concentraciones con medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de ensayo a las células puede realizarse el mismo día de la siembra de las células. Para ello, se vierten de la placa de dilución previa 20 µl de solución de sustancia en los cultivos/ cavidades. Las células se cultivan durante otros 4 días a 37 grados Celsius y 10% de CO<sub>2</sub>.

2.4. Medición de la reacción del color

30 Por cavidad se agregan 20 µl de reactivo azul Alamar, y las placas de microtitulación se incuban, por ejemplo, durante otras siete horas en una incubadora con CO<sub>2</sub> (a 37°C y 10% de CO<sub>2</sub>). Las placas se miden en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm. Las placas pueden agitarse de modo ligero inmediatamente antes de la medición.

3. Evaluación

35 El valor de extinción del control del medio (sin uso de células ni sustancias de ensayo) se sustrae de todos los demás valores de extinción. Se expresan los controles (células sin sustancia de ensayo) fijados como el 100 por ciento y todos los demás valores de extinción fijados en referencia a éstos (por ejemplo, en % del control):

Cálculo:

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

40 La determinación de los valores de IC<sub>50</sub> (inhibición del 50%) se realiza con ayuda de programas de estadística como, por ejemplo, RS1.

En la tabla 1, se indican los datos de IC<sub>50</sub> de compuestos de la invención.

Material	Orden No.	Productor
Placas de microtitulación para el cultivo celular (placa de 96 cavidades Nunclon Surface)		167008 Nunc

DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 cavidades (polipropileno)		267334 Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Solución de tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG
Frascos de cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry o Ionización química a presión atmosférica – espectrometría de masa) (M+H)<sup>+</sup>.

Sistema de gradiente de HPLC

5 Columna:

ChromolithPerformance RP-18e (Merck KGaA, Cat. 1.02129.0001)

Eluyentes:

Eluyente A: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso de 0,1 M

Eluyente B: acetonitrilo + 10 % de agua

10 Velocidad de flujo: 4 ml/min

Gradiente:

0 min 1 % de B

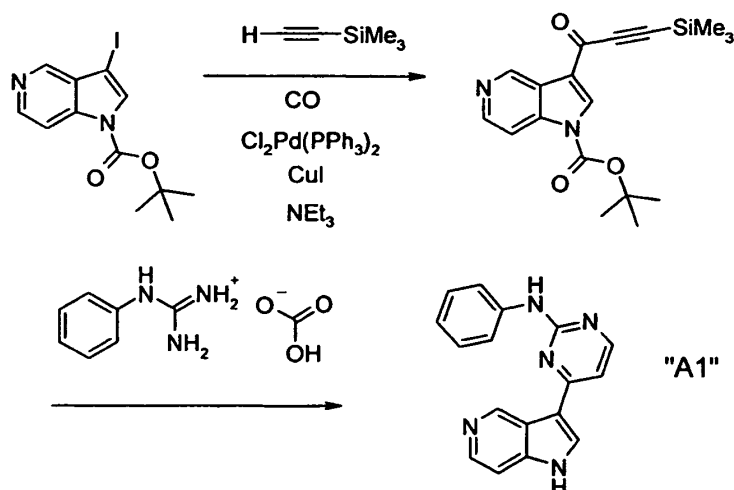
1 min 1 % de B

7 min 99 % de B

15 8 min 99 % de B

### Ejemplo 1

La preparación de fenil-[4-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina ("A1") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema





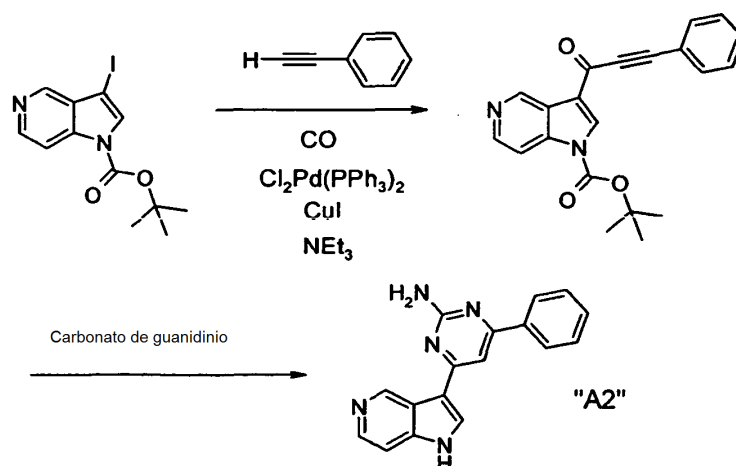
1.1 Una solución, mantenida bajo nitrógeno, de 1.37 g (4.00 mmol) de éster ter.-butílico de ácido 3-yodo-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico (preparado según M. Lefoix et al, Synthesis, 2005, 20, 3581-3588) en 20 ml de tetrahidrofurano con 140 mg (0.20 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio(II) y 15 mg (0.08 mmol) de yoduro de cobre (1). En esta solución, se introduce monóxido de carbono en un autoclave y se agita durante 50 minutos a una presión de aproximadamente 5 bar. El aparato se despresuriza, se añaden bajo nitrógeno 589 mg (6,00 mmol) de trimetilsililacetileno y 405 mg (4,00 mmol) de trietilamina. El aparato se vuelve a colocar bajo una presión de 5,8 bar de monóxido de carbono y se agita la mezcla de reacción durante 45 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente: éster ter-butílico del ácido 3-(3-trimetilsililpropinoil)-pirrolo [3, 2-c]piridin-1-carboxílico en forma de cristales amarillentos; ESI 343.

1.2 Una solución de 103 mg (0,30 mmol) de éster terbutílico del ácido 3-(3-trimetilsilil-propinoil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico y 148 mg (0,75 mmol) de carbonato de fenilguanidina en 1,5 ml de monometiléter de etilenglicol se mezcla con 104 mg (0,75 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calienta durante 68 horas hasta ebullición. Después de enfriar, se añaden 10 ml de agua y se agitan durante 1 h a 40°C. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene fenil-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina ("A1") en forma de un sólido marrón claro; ESI 287;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.39 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 12.0 (bs, 1 H).

## 20 Ejemplo 2

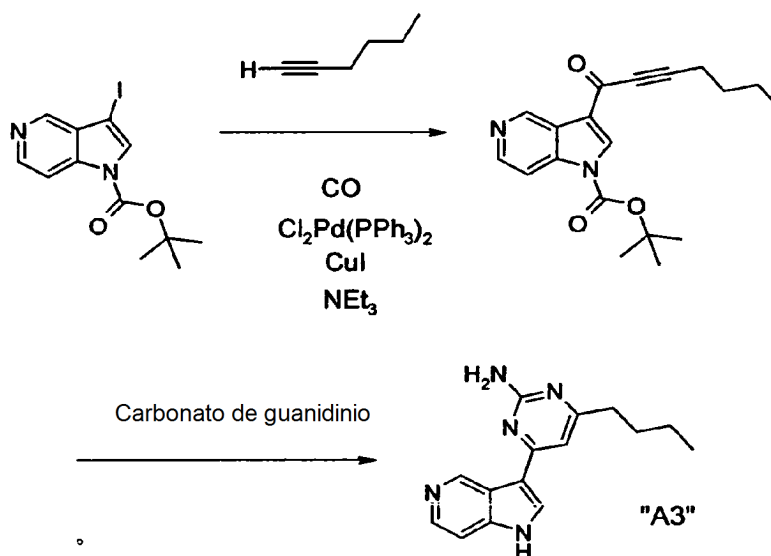
La preparación de 4-fenil-6-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamin ("A2") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



"A2":  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 6.65 (br, 2H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.69 (s, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 2H), 8.27 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H) 12.1 (br, 1 H).

## Ejemplo 3

La preparación de 4-butil-6-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A3") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

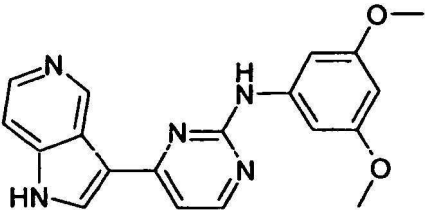
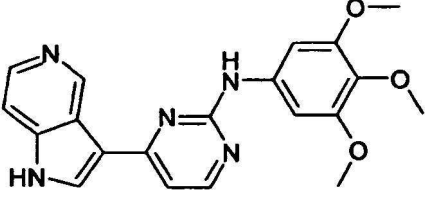
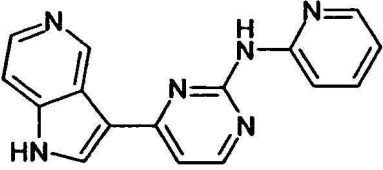
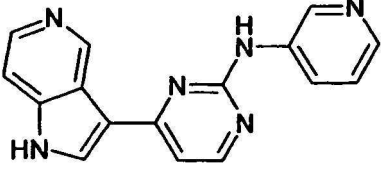
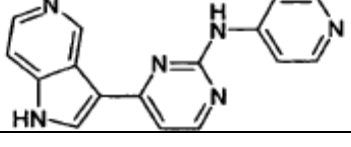
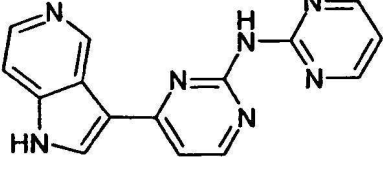
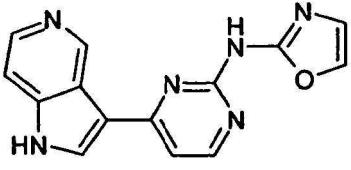
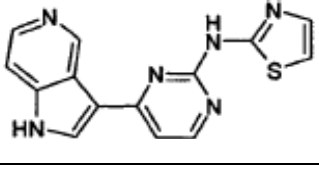


"A3":  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.34 (sexteto,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.64 (quinteto,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 6.45 (bs, 2H), 6.97 (s, 1 H), 7.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.24(d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 12.0 (bs, 1 H).

5 De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

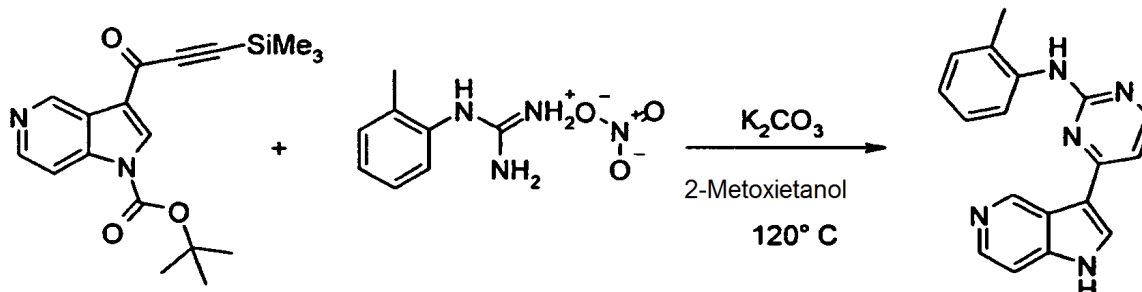
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A4"	Metil-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina	
"A9"		
"A10"		

(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A11"		
"A12"		
"A13"		
"A14"		
"A15"		
"A16"		
"A17"		
"A18"		

## Ejemplo 4

La preparación de 4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-o-tolil-amina ("A6") se efectúa tal como se describe a continuación:



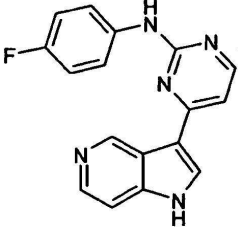
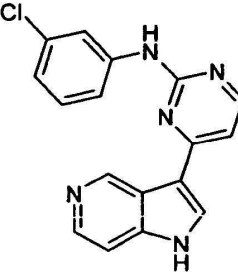
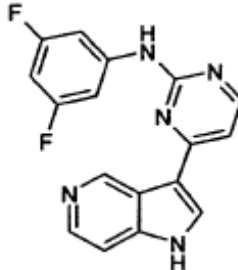
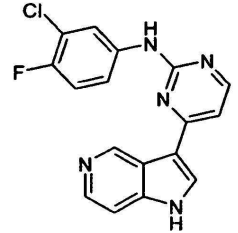
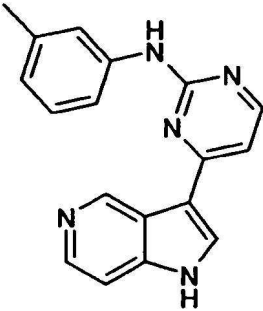
- 5 Una solución de 171 mg (0.50 mmol) de éster ter.-butílico de ácido 3-(3-trimetilsilil-propinoil)-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxílico y 265 mg (1.25 mmol) de nitrato de 2-metilfenilguanidinio (preparado según J. L. Hughes et al., J. Med. Chem. 1975, 18, 1077-1088) en 2.5 ml de éter monometílico de etilenglicol se mezcla con 173 mg (1.25 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó por 18 horas hasta la ebullición. Después de enfriar, la mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.
- 10 El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: se obtiene [4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-o-tolil-amina ("A6"), en forma de cristales de color beige; ESI 303;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 2.28 (s, 3H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H) 9.51 (s, 1 H), 12.02 (bs, 1 H).

- 15 De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A5"	 Formiato	ESI 212
"A7"		ESI 306
<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): δ [ppm] 6.76 (td, J <sub>1</sub> = 8.5 Hz, J <sub>2</sub> = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J <sub>1</sub> = 5 Hz, J <sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J <sub>1</sub> = 8 Hz, J <sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7.89 (dt, J <sub>1</sub> = 12.5 Hz, J <sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H) 9.89 (s, 1H), 12.13 (bs, 1H)		
"A8"		ESI 318

(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A19"		
"A20"		
"A21"		
"A22"		
"A23"		

(continuación)

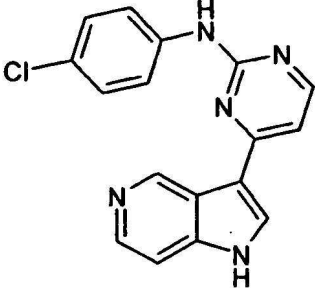
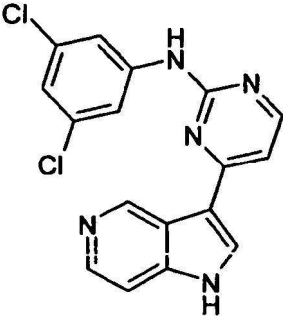
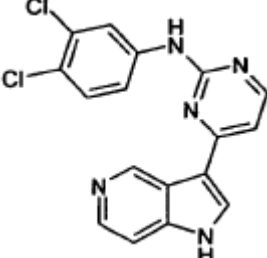
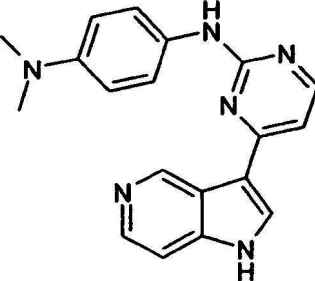
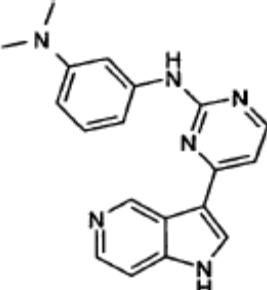
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A24"		
"A25"		
"A26"		
"A27"		
"A28"		

Tabla 1

Inhibición sobre la proliferación / vitalidad de células tumorales IC <sub>50</sub> del compuesto "A1"	
Células	IC <sub>50</sub>
Colo205 (intestino)	A
A2780 (ovario)	A
PC3 (próstata)	A
MCF7 (mama)	A

IC<sub>50</sub>:

10 nM - 1 μM = A

5 1 μM-10 μM =B

>10 μM = C

Inhibición sobre la proliferación / vitalidad de células tumorales [A2780 (ovario)]

Compuesto	IC <sub>50</sub>
"A6"	B
"A7"	A
"A8"	B

IC<sub>50</sub>: 10 nM - 1 μM = A

10 1 μM-10 μM =B

> 10 μM =C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

15 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo B: Supositorios**

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

**Ejemplo C: Solución**

25 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D: Ungüento**

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

**Ejemplo E: Comprimidos**

30 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

- 5 Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

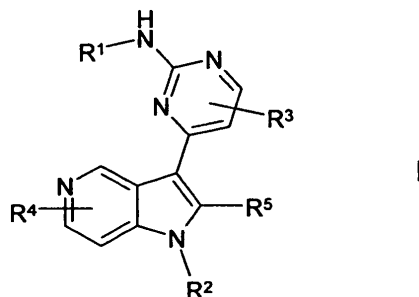
**Ejemplo H: Ampollas**

- 10 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.



## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



donde

5  $R^1$  significa H, A,  $-[C(R^6)_2]_nAr$  o  $-[C(R^6)_2]_nHet$ ,

$R^2$  significa H,

$R^3$  significa H o A,

$R^4$  significa H,

$R^5$  significa H,

10  $R^6$  significa H o alquilo con 1-6 átomos de C,

A, A' significan respectivamente, independientes entre sí, alquilo con 1-6 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con OH, OA,  $NH_2$ , NHA, NAA', Hal y/o A,

15 Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo, no sustituidos o mono- o di-sustituidos con OH, OA, Hal y/o A,

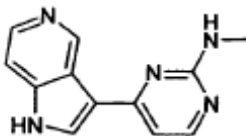
Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

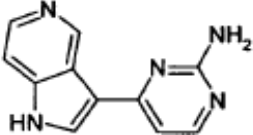
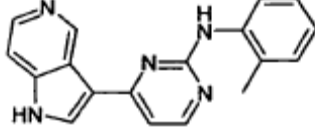
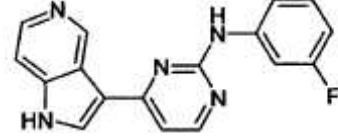
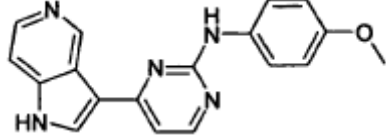
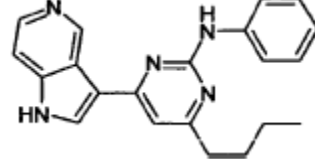
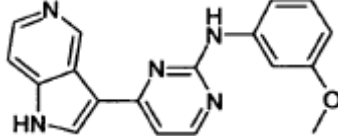
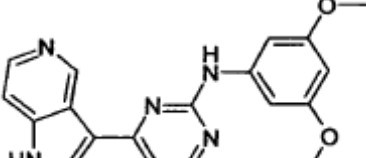
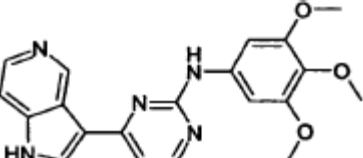
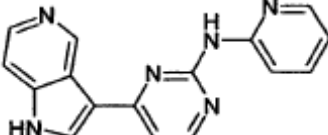
20 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

## 2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

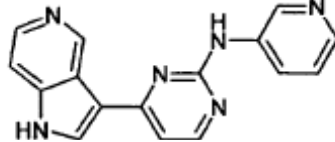
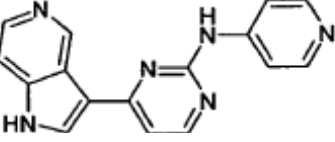
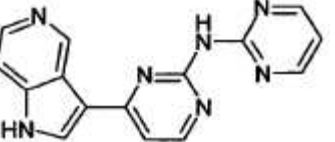
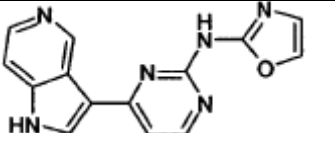
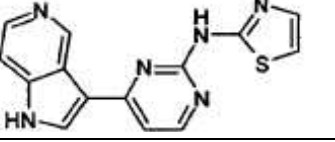
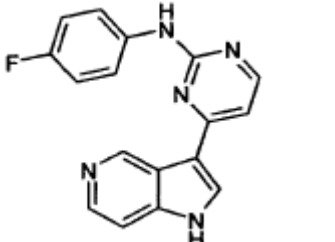
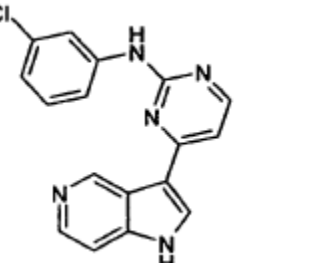
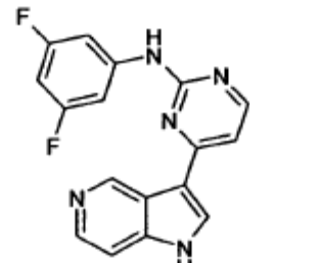
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A1"	Fenil-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
"A2"	4-Fenil-6-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A3"	4-Butil-6-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A4"	Metil-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-amina



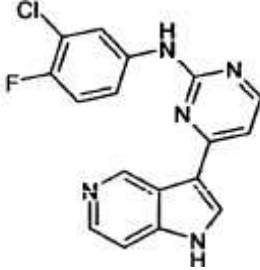
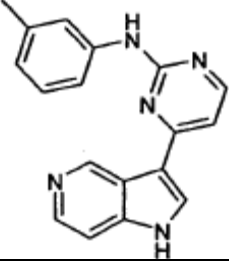
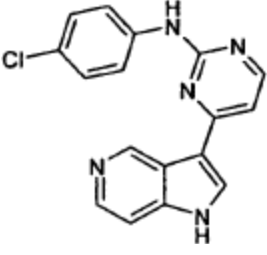
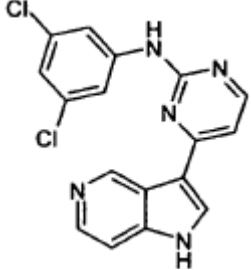
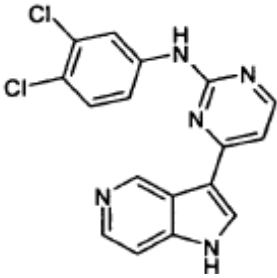
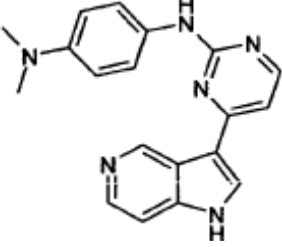
(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A5"	
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	

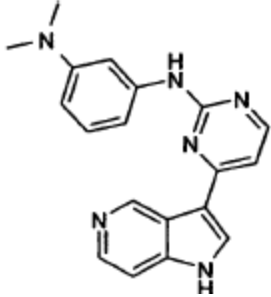
(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A14"	
"A15"	
"A16"	
"A17"	
"A18"	
"A19"	
"A20"	
"A21"	

(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A26"	
"A27"	

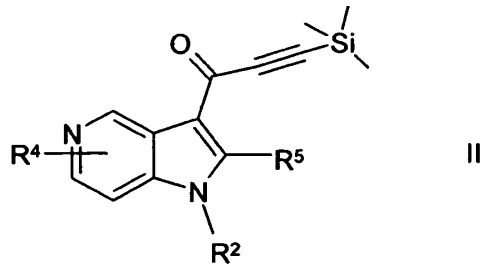
(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A28"	

5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1-2, así como de sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, **caracterizado porque**

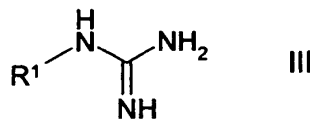
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



10 donde R<sup>2</sup> significa un grupo protector de indol,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III

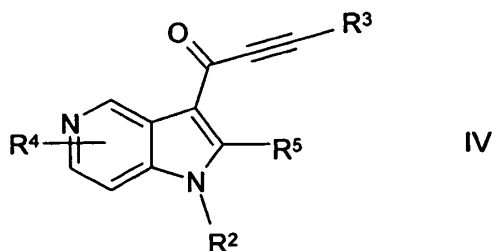


donde R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

15 y simultáneamente o a continuación se disocia el grupo protector de indol,

o

b) un compuesto de la fórmula III se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



donde

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

5 c) porque se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis,

o

d) en un compuesto de la fórmula I un residuo  $R^1$  y/o  $R^2$  se convierte en otro residuo  $R^1$  y/o  $R^2$ ,

i) disociando un grupo protector de amino,

y/o

10 ii) realizando una alquilación,

y/o

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

15 **4.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1-2 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

**5.** Uso de compuestos según la reivindicación 1-2 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral, metástasis tumoral y/o sida.

20 **6.** Uso según la reivindicación 5, en donde el tumor proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, la laringe y/o los pulmones.

**7.** Uso según la reivindicación 5, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, carcinoma de colon, glioblastomas y/o carcinoma de mama.

25 **8.** Uso según la reivindicación 5, en cuyo caso el tumor es del sistema sanguíneo y del sistema inmunitario.

**9.** Uso según la reivindicación 5, donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

30 **10.** Uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1-2 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, en donde se administra una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto del grupo de 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores de retinoides, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de la proteasa de VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.

35 **11.** Uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1-2 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, en donde se administra una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores de retinoides, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de la proteasa de VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.

40