

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 445**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2010 E 10714187 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2427461**

54 Título: **Derivados de 3-([1,2,3]triazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridina**

30 Prioridad:

**05.05.2009 DE 102009019962**

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

**02.01.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;  
WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA;  
MUELLER, THOMAS J. J. y  
MERKUL, EUGEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

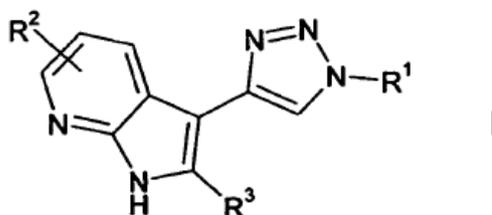
**ES 2 436 445 T3**

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 3-([1,2,3]triazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridina

La presente invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I



I

5 en donde

R<sup>1</sup> designa - C (R<sup>3</sup>) (R<sup>4</sup>)- Ar ó C (R<sup>3</sup>) (R<sup>4</sup>)- Het,

R<sup>2</sup> designa H, A ó - [C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>- Het',

R<sup>3</sup> designa H ó A,

R<sup>4</sup> designa H, -[C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup> ó - (C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>3</sup>,

10 A designa un alquilo no ramificado o ramificado con 16 átomos de C, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por un átomo de O, N o S y/o también un átomo de H puede ser reemplazado por F,

Ar designa un fenilo no sustituido o mono o disustituido por Hal, -[C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, CN y/o A,

Het designa un heterociclo aromático saturado mononuclear o binuclear, no sustituido, o mono- o disustituido por A y/o Hal, con 1 a 4 átomos de N, y/o de O y/o de S,

15 Het' designa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de O, que puede ser no sustituido o mono o di-sustituido por A y/o [C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,

Het<sup>1</sup> designa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o disustituido por A,

Hal designa F, Cl, Br ó I,

20 n designa 0, 1 ó 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención comprenden también sus derivados y solvatos que pueden utilizarse farmacéuticamente.

25 Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para producir medicamentos.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I y sus sales y/o solvatos, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

30 En particular muestran un efecto inhibitorio de la proliferación celular / vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Los compuestos acordes a la invención, por tanto, pueden utilizarse para combatir y/o tratar tumores, crecimiento de tumores y/o metástasis tumoral. El efecto antiproliferativo puede probarse en un ensayo de proliferación / ensayo de vitalidad.

Conforme a ello, los compuestos acordes a la invención o una sal farmacéuticamente segura de los mismos, pueden administrarse para el tratamiento de cáncer, inclusive de carcinomas sólidos, como por ejemplo de carcinomas (por ejemplo de los pulmones, del páncreas, de la glándula tiroides, de la vejiga o del cólon), de enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenoma (por ejemplo adenoma vellosos de cólon).

- 5 Entre los tumores figuran además la leucemia monocítica, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, pulmonar, como por ejemplo, entre éstos, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático y/o carcinoma de pecho.

Los compuestos pueden utilizarse además en el tratamiento de inmunodeficiencias inducidas por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana virus Tipo 1).

- 10 Como enfermedades hiperproliferativas cancerosas se consideran el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de pecho, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. La presente invención apunta en particular al tratamiento del crecimiento celular canceroso. Por tanto, son objeto de la presente invención los  
15 compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende el suministro de uno o varios compuestos acordes a la invención a un paciente que requiera un  
20 suministro de esa clase.

- Puede demostrarse que los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo. Los compuestos acordes a la invención se suministran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada por una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación  
25 de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse para fines profiláticos o terapéuticos. El concepto "tratar o tratamiento", dentro de este contexto, hace referenciatanto a la prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de proliferación / vitalidad se logra mediante el suministro de compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para evitar el crecimiento del tumor. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades  
30 permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

- 35 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es incubado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o para inhibir la proliferación celular, la vitalidad de la célula o la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para la prueba in vitro pueden utilizarse  
40 células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células que permanecen aún después del tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido-objetivo, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento, habitualmente, se continúa hasta que se logra una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos el 50%, de  
45 la disminución de la carga de la célula y puede continuarse hasta que esencialmente se compruebe la ausencia de las células no deseadas en el cuerpo.

- Existen muchas enfermedades acompañadas de una desregulación de la proliferación celular y de muerte celular (apoptosis) Las siguientes afecciones son consideradas como afecciones de interés dentro de este contexto, pero esto no debe considerarse de forma restrictiva. Los compuestos acordes a la invención son de utilidad en el  
50 tratamiento de una serie de afecciones diferentes, en las cuales se presenta una proliferación y/o migración de células musculares lisas y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resultan en un riego sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Como enfermedades vasculares oclusivas en caso de trasplantes, consideradas de interés dentro de este contexto, pueden mencionarse la arterioesclerosis, enfermedad vascular coronaria después de un trasplante, estenosis de la vena tras un  
55 trasplante, restenosis peri anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

Los compuestos de la fórmula I actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteínquinasas, en especial del tipo serina/treonina quinasa, entre las cuales, entre otras, se encuentran las quinastas 1 dependientes de fosfoinosítidos (PDK 1). Un cierto efecto muestran los compuestos acordes a la invención en la inhibición de serina/treonina quinastas PDK1, IKKε y TBK1.

5 PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de AGC proteínquinasas, que comprende PKB, SGK, S6K e isoformas PKC. Estas quinastas participan en la vía de transmisión de señalización PI3K y controlan funciones celulares fundamentales como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Con ello, PDK1 consiste en un regulador importante de diversos efectos metabólicos, proliferativos y efectos vinculados a la preservación de la vida.

10 En la solicitud WO 2008/079988 A2 se describen derivados de quinazolina como inhibidores de PDK1 para combatir el cáncer.

En la solicitud WO 2008/112217 A1 se describen derivados de benzonaftiridina como inhibidores de PDK1 para combatir el cáncer.

Por la solicitud WO 2008/005457 se conocen inhibidores de PDK1 para combatir el cáncer.

15 En las solicitudes WO WO 2008/124849 se describen modulares pirrolo - piridina -quinasa para combatir el cáncer.

En las solicitudes WO 2006/106326 A1 y WO 2008/156726 A1 se describen otros compuestos heterocíclicos como inhibidores PDK1 para combatir el cáncer.

En la solicitud WO 2009/054941 A1 se describen derivados de pirrolopiridina como inhibidores de PDK1 para combatir el cáncer.

20 IKKε y TBK1 son serina/treonina quinastas que presentan elevadas homologías entre sí, así como con respecto a otras quinastas IκB. Ambas quinastas desempeñan un rol integral para el sistema inmune innato inmanente. Los virus de ARN de doble cadena se reconocen por losreceptores toll like 3 y 4, así como por las helicasas de ARN - RIG-I y MDA-5 y conducen a una activación de la cascada de señalización TRIF-TBK1/IKKε-IRF3, lo cual conduce a una respuesta de la interferona de tipo I.

25 Boehm y colaboradores se refieren a 2007 IKKε como un nuevo oncogén del cáncer de mama [J.S. Boehm y otros, Cell 129, 1065-1079, 2007]. 354 quinastas fueron analizadas en cuanto a su capacidad junto con una forma activa de la quinasa MAPK Mek, para recapitular el fenotipo que transforma el ras. IKKε fue identificado como un oncogén cooperativo.

30 Asimismo, los autores comprobaron que IKBKE se presenta amplificada y sobreexpresada en numerosas líneas de células del cáncer de mama y en muestras de tumores. La reducción de la expresión del gen mediante la interferencia del ARN en células del cáncer de mama conduce a la apoptosis y perjudica su proliferación. Eddy y colaboradores, en el año 2005, arribaron a conclusiones similares, lo cual subraya la importancia de IKKε en enfermedades vinculadas al cáncer de mama [S.F.Eddy y otros., Cancer Res. 2005; 65 (24), 11375-11383].

35 Por primera vez en 2006 se informó sobre un efecto pro-tumoral de TBK1. Korherr y colaboradores, en un examen de una biblioteca de genes compuesta por 251000 cDNA , con TRIF, TBK1 y IRF3 identificaron tres genes iguales que por lo general se encuentran involucrados en la defensa inmune, como factores proangiogénicos [C.Korherr y otros, PNAS, 103, 4240-4245, 2006].

40 Chien y colaboradores, en 2006, [Y.Chien y otros, Cell 127, 157-170, 2006], publicaron que las células TBK1-sólo pueden transformarse con un ras oncogénico, lo cual sugiere que el TBK1 se encuentra implicado en la transformación mediada por Ras. Además, pudieron demostrar que un knock down de TBK1 mediado por ARNi provoca la apoptosis en células MCF-7 y Panc-1. Recientemente, Barbie y colaboradores publicaron que la TBK1 presenta una importancia esencial en numerosas líneas de células con K-Ras mutado, lo cual implica que una intervención de TBK1 podría tener una importancia terapéutica en los tumores correspondientes. [D.A.Barbie y otros., Nature Letters 1-5, 2009].

45 Las enfermedades ocasionadas por proteínquinasas se caracterizan por una actividad anómala o por una hiperactividad de las proteínquinasas de esta clase. Una actividad anómala hace referencia a: (1) la expresión en células que habitualmente no expresan estas proteínquinasas; (2) una expresión aumentada de quinastas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer; (3) una actividad aumentada de quinastas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer, y/o a una hiperactividad de las proteínquinasas correspondientes. La hiperactividad hace referencia a una amplificación del gen que codifica una proteínquinaasa determinada, o a la producción de un espejo de actividad que puede tener correlación con una enfermedad de

50

proliferación celular (es decir, con un espejo de quinasa ascendente aumenta la gravedad de uno o de varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular); la disponibilidad biológica de una proteinkinasa puede ser influenciada también por la presencia o la falta de un conjunto de proteínas de unión de esa quinasa.

5 Las clases de cáncer más importantes que pueden ser tratadas utilizando un compuesto conforme a la invención comprenden el cáncer colorrectar, cáncer pulmonar microcelular, cáncer pulmonar no-microcelular, el mieloma múltiple, así como el carcinoma de células renales y el carcinoma endometrial, en particular también tipos de cáncer en los cuales se encuentra mutada la PTEN, entre otros en el cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

10 Además, los compuestos acordes a la invención, en el caso de ciertas quimioterapias existentes para el cáncer, pueden utilizarse también para lograr efectos aditivos o sinérgicos, para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes para combatir el cáncer.

15 Como compuestos de la fórmula I se comprenden además los hidratos y solvatos de esos compuestos y también los derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente. Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se comprenden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos. Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se comprenden por ejemplo las sales de los compuestos acordes a la invención.

Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

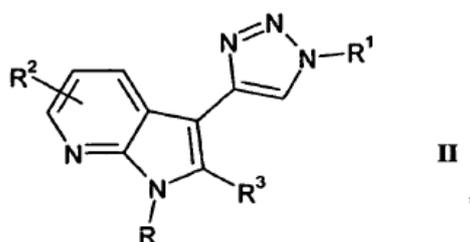
25 un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

30 Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

35 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para producir compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizados porque el grupo de protección indol es disociado de un compuesto de la fórmula II



en donde R designa un grupo de protección indol,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> poseen las designaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

5 A designa un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A designa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.- butilo o terc. butilo, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1, 1-, 1, 2- ó 2, 2- dimetilpropilo, 1- etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4- metilpentilo, 1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3- ó 3, 3- dimetilbutilo, 1- ó 2- etilbutilo, 1- etil- 1- metilpropil, 1- etil- 2- metilpropil, 1, 1, 2- ó 1, 2, 2- trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.

10 A, de forma especialmente preferente, designa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

En A un grupo CH<sub>2</sub> puede sustituirse también por un átomo de N, de O o de S. De este modo, A designa también, por ejemplo, 2-metoxietil o 2-hidroxietil.

15 A, de forma aún más preferente, designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por un átomo de O, N o S y/o también un átomo de H puede ser reemplazado por F.

Ar designa por ejemplo fenilo, o-, m- o p- toliilo, o-, m- ó p-etilfenilo, o-, m- ó p-propilfenilo, o-, m- ó p-isopropilfenilo, o-, m- ó p-terc.-butilfenilo, o-, m- ó p- trifluorometilfenilo, o-, m- ó p- fluorfenilo, o-, m- ó p- bromofenilo, o-, m- ó p- clorofenilo, o-, m- ó p- hidroxifenilo, o-, m- ó p- metoxifenilo, o-, m- ó p- carboxifenilo, o-, m- ó p- metoxicarbonilfenilo, o-, m- ó p- etoxicarbonilfenilo, o-, m- ó p- cianofenilo.

20 De forma aún más preferente designa 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- ó 3, 5- difluorfenilo, 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- ó 3, 5- diclorofenilo, 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4- ó 3, 5- dibromofenilo, p- yodofenilo, 4- flúor- 3- clorofenilo ó 2- flúor- 4- bromofenilo.

Ar, de forma preferente, designa un fenilo no sustituido o mono o disustituido por Hal, [C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, CN y/o A.

25 Het, más allá de otras sustituciones, designa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

30

35

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

Het, por tanto, puede designar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro- 1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3-ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó-4-pirano, 1,4-dioxanilo 1,3-dioxano-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3-ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8- isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, aún más preferentemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano- 5- ó 6-il,2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6-ó-7-il, más preferentemente 2,3-dihidrobenzofuranilo ó 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

40

45

Het designa además, de forma preferente, un heterociclo aromático saturado mononuclear o binuclear insustituido o mono, di-, o tri- sustituido por A y/o por Hal, con 1 a 4 átomos de N, y/o de O, y/o de S.

50 Het, de forma especialmente, designa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo,Indazolilo, quinolilo, 1, 3- benzodioxolilo, pirrolidinilo, tetrahidro- imidazolilo, tetrahidro- pirazolilo,

piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o isoxazolidina no sustituido o mono o di- sustituido por A y/o por Hal.

Het', a pesar de otras sustituciones, posee de forma preferente las designaciones indicadas para Het.

5 Het', de forma aún más preferente, designa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono o di-sustituido por A y/o por  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ .

Het, de forma completamente preferente, designa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo ó 1, 3- benzodioxolilo no sustituido o mono o di- sustituido por A y/o por  $[C(R^3)_2]_nHet^1$ .

10 Het<sup>1</sup> designa preferentemente un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o disustituido por A.

De forma completamente preferente, Het<sup>1</sup> designa pirrolidinilo, tetrahydro- imidazolilo, tetrahidropirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o isoxazolidinilo no sustituido o mono o di-sustituido por A.

R<sup>1</sup>, de forma preferente, designa - C (R<sup>3</sup>) (R<sup>4</sup>)- Ar ó C (R<sup>3</sup>) (R<sup>4</sup>)- Het.

R<sup>2</sup> designa H, A ó-  $[C(R^3)_2]_n$ - Het'.

15 R<sup>3</sup>, de forma preferente, designa H, metilo, etilo, propilo o butilo.

R<sup>4</sup>, de forma preferente, designa H,  $-[C(R^3)_2]_nOR^3$  ó-  $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$ .

Hal, de forma preferente, designa F, Cl ó Br, pero también I, de forma especialmente preferente F ó Cl.

Para la invención en su totalidad aplica que todos los radicales que se presentan repetidas veces pueden ser iguales o distintos, es decir que son independientes unos de otros.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno a varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

25 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ej. en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse disociando los grupos de protección indol de los compuestos de la fórmula II.

30 La reacción tiene lugar en un disolvente inerte y, por lo general, en presencia de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo o de una sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

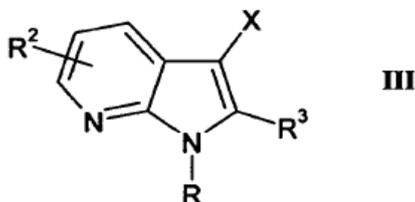
El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -15° y 150°, normalmente entre 10° y 100° y de forma especialmente preferente 15°C y 80°.

35 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como avetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

40 Los alcoholes se consideran especialmente preferentes, por ejemplo el metanol.

Son grupos de protección preferentes, por ejemplo, los grupos de protección sulfonilo, como tosilo o mesilo, además de grupos de protección como por ejemplo BOC.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III



5

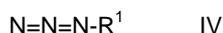
en donde

$R^2$  y  $R^3$  designan lo indicado en la reivindicación 1,

R designa un grupo de protección indol,

X designa Cl, Br, I ó OTf.

- 10 en una reacción de Sonogashira, de forma preferente catalizada con cobre, con trimetilsililacetileno y un catalizador de metal de transición [Bibliografía.: Rafael Chinchilla y Carmen Nájera, Chem. Rev. 2007, 107, 874-922], disociando a continuación el grupo de protección trimetilsilil y, seguidamente, en una cicloadición azida-alquino, haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



- 15 en donde  $R^1$  posee la designación indicada en la reivindicación 1,

[Bibliografía: Morten Meldal y Christian Wenzel Tornøe, Chem. Rev., 2008, 108 (8), 2952-3015]. El compuesto IV puede producirse también haciendo reaccionar un halogenuro de alquilo con una azida alcalina.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 20 Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente seguras que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente seguras de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se preparan de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ej. etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición básica pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente seguros, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente seguras de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato,
- 35
- 40

nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente seguras, figuran sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas, entre éstas también aminos sustituidas de forma natural, aminos cíclicos, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, 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 (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C1-C4) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C1-C4) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C10-C18) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C1-C4) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrate, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición básica de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada a través de la puesta en contacto de la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente seguras, se forman con metales o aminos como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminos orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminos orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado a través de la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente seguras de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloreuro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente segura" debe comprenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, le proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente segura de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de suministro y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que  
10 contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de esta clase, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser suministradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden prepararse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ej. como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 De este modo, en el caso de un suministro por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente seguro, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ej. con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

30 Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeadas. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se le pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ej. ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente explosivo o agente solubilizante, como por ej. agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

35 Además, en caso de que sea necesario o si así se lo desea, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, explosivos o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ej. goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes  
40 explosivos, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente explosivo y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil  
45 pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una  
50 pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser  
55 entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

5 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ej., entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

10 Las formulaciones de las unidades de dosis para suministro por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

15 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

20 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de esta clase pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

25 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

30 Los compuestos farmacéuticos adaptados para suministrarse por vía tópica pueden ser formulados como ungüentos, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

35 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o ungüentos tópicos. En el caso de la formulación de un ungüento, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se suministra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de spray.

5 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado desecado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

15 Se comprende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser suministradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de suministro y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo en el caso de carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser suministrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

30 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

40 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

#### Utilización

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento y el control de enfermedades cancerosas.

45 Asimismo, son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I conforme a las reivindicaciones 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para utilizarlos para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.

50 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente seguros, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas considerados especialmente para el tratamiento pertenecen al grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de

laringe y carcinoma pulmonar o cáncer intestinal. Otro grupo de formas de cáncer consideradas son la leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.

5 Se encuentra comprendida también la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente seguros, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o para combatir una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, donde, conforme a este procedimiento, a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de esta clase se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin realizar una gran inversión.

10 La utilización se considera especialmente preferente para el tratamiento de una enfermedad, donde la enfermedad consiste en un tumor sólido.

15 De forma preferente, el tumor sólido se selecciona del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroidea, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

De forma aún más preferente, el tumor se selecciona del grupo del adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

20 Aún más preferente se considera la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mieloides agudas, de la leucemia mieloides crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

Además, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos acordes a la invención para el tratamiento de patologías óseas, donde la patología ósea proviene del grupo del osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse también junto con agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para la afección a ser tratada en base a su respectiva idoneidad.

30 Los presentes compuestos son adecuados también para ser combinados con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos figuran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa reversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia. El término "moduladores de receptor de estrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno figuran, 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- benzopirano- 3- il] fenil- 2, 2- dimetilpropanoato, 4, 4'- dihidroxi-benzofenona- 2, 4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

40 El término "moduladores de receptor de andrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno figuran, por ejemplo, finasterida y otros 5 $\alpha$ -inhibidores de reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

45 El término "moduladores de receptor de retinoide" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de retinoide des esta clase figuran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, 13- cis- ácido retinoico, 9- cis- ácido retinoico,  $\alpha$ - difluorometilornitina, ILX23- 7553, trans- N- (4'- hidroxifenil) retinamida y N- 4- carboxifenilretinamida.

El término "agentes citotóxicos" hace referencia a compuestos que, en primer lugar, a través de un efecto directo sobre la función celular, conducen a la muerte de la célula, o a compuestos que inhiben la meiosis de la célula o interfieren en la misma; entre éstos figuran agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de topoisomerasa.

50 Entre los agentes citotóxicos figuran por ejemplo la tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcico, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilitato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de

5 dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis- dicloruro de amina (2- metilpridina) platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)- bis- mu- (hexano- 1, 6- diamina)- mu- [diamina- platina (11) ] bis [diamina (cloro) platina (11) ]- tetracloruro, diarizidinilspermina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxidodecil)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino- 3'- morfolino- 13- desoxo- 10- hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4- desmetoxi- 3- desamino- 3- aziridinil- 4- metilsulfonil- daunorubicina (véase la solicitud WO 00/50032), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

10 Entre los inhibidores de microtúbulos figuran, 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- pentafluor- N- (3- fluor- 4- metoxifenil) benzolsulfonamida, anhidrovinblastina, N, N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- prolil- L- prolin- t- butilamida, TDX258 y BMS188797. Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hieaptamina, irinotecán, el rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo  
15 [3,4,5-kl]acridina-2-(6H) propanoamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo [de] pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino) etil]- (20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, el 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-  
20 dimetoxifenil]- 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4': 6,7) nafto(2,3-d)- 1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi) -5-metil-7- hidroxi-8-metoxibenzo [ c]- fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo [g] isoquinolina-5,10-diona, 5-(3- aminopropil amino)- 7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de] -acridina-6-ona, N-[1-[2 (dietilamino) etilamino]-7- metoxi- 9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetilamino)-etil) acridina-4- carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino] -3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolina-7-ona y dimesna.

25 Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos RNA y DNA antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxilfluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi- 2'- metiliden - citidina, 2'-flúor metilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)- sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi- 4-[N2-[2(E),4(E)-tetra decadienoil] -glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidin, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazina-6- il-(S)-etil]-  
30 2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-flurouracil, alanosina, éster de ácido acético 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)- 4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo , swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, Methioninase, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-  
35 carboxaldehído- tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" comprenden, también, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento diferentes de los que se han indicado ya entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

40 Prueba de efectividad de inhibidores farmacológicos en cuanto a la proliferación/vitalidad de células tumorales in vitro

### 1.0 Contexto

En la presente descripción de una prueba se describe la inhibición de la proliferación de células tumorales / vitalidad de células tumorales a través de sustancias activas.

45 Las células se siembran a una densidad celular adecuada en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se agregan las sustancias de prueba en forma de una serie de concentración. Después de otros cuatro días de cultivo en un medio a base de suero, la proliferación de células tumorales / la vitalidad de las células tumorales puede determinarse mediante un sistema de prueba de azul de Alamar.

### 2.0 Ejecución del ensayo

50 2.1 Cultivo celular

Por ejemplo, líneas de células de carcinoma de colon, líneas de células del ovario, líneas de células de la próstata o líneas de células del pecho, etc, que pueden conseguirse en el comercio.

Las células se cultivan en medio. A intervalos de varios días, las células se desprenden de las bandejas de cultivo con la ayuda de solución de tripsina y se siembran en una dilución adecuada en un medio fresco. Las células se cultivan a 37°Celsius y con un 10% de CO<sub>2</sub>.

## 2.2 Siembra de las células

- 5 Una cantidad definida de células (por ejemplo 2000 células) se siembra por cultivo/pocillo en un volumen de 180µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo de 96 pocillos) con una pipeta de varios canales. A continuación, las células se cultivan en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37°C y 10% de CO<sub>2</sub>).

## 2.3 Agregado de las sustancias de prueba

- 10 Las sustancias de prueba se disuelven por ejemplo en DMSO y seguidamente son introducidas en una concentración adecuada (eventualmente de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Los grados de dilución pueden adecuarse según la eficiencia de las sustancias activas y la expansión deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones adecuadas con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede efectuarse el mismo día que tiene lugar la siembra de las células. Para ello se suministran respectivamente 20µl de la solución de sustancia desde la placa de pre-dilución hacia los cultivos/pocillos. Las células se cultivan otros 4 días a 37°Celsius y con un 10% de CO<sub>2</sub>.

## 2.4. Medición de la reacción colorimétrica

- 20 Por pocillo se suministran respectivamente 20 µl de reactivo azul de Alamar y las placas de microtitulación se incuban por ejemplo durante otras siete horas en una incubadora (a 37°C y 10% de CO<sub>2</sub>). Las placas se miden en un lector con un filtro fluorescente con una longitud de onda de 540nm. Las placas pueden agitarse de forma leve directamente antes de la medición.

## 3. Valoración

- 25 El valor de absorbancia del control del medio (sin utilizar células ni sustancias de prueba) se resta de todos los otros valores de absorbancia. Los controles (células sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de absorbancia (por ejemplo en % del control), expresado:

Cálculo:

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

- 30 La determinación de valores iC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1.

## 4.0 Prueba para la inhibición de PDK1

Los ensayos se realizan en un sistema de Flashplate con una placa de microtitulación de 384 pocillos.

- 35 Por pocillo se incubaron respectivamente la muestra de PDK1 His<sub>6</sub>- PDK1 (h1- 50) (3.4 nM), el sustrato PDK1-biotina- bA- bAKTFCGTPEYLAPEVRREP- RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), 4 µM ATP (con 0.2µCi <sup>33</sup>P-ATP/ pocillo) y la sustancia de prueba en 50µl de solución de prueba de uso común por 60 minutos a 30°C. Las sustancias de prueba se emplean en concentraciones correspondientes (eventualmente en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. La reacción es detenida y lavada mediante métodos corrientes. La actividad de la quinasa es medida a través de la radioactividad incorporada en Topcount. Para determinar la reacción de quinasa no específica (valor en blanco) los ensayos se realizan en presencia de 100 nM de estaurosporina.

## 5.0 Valoración

- 45 La radioactividad (descomposición por minuto) del valor en blanco (sin utilizar sustancia de prueba en presencia de estaurosporina) se resta de todos los otros valores de radioactividad. Los controles (actividad de la quinasa sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de radioactividad (por ejemplo en % del control), expresado:

## ES 2 436 445 T3

Cálculo:

$$100 * (\text{valor de la actividad de la quinasa con sustancia de prueba} - \text{valor en blanco})$$

$$(\text{valor del control} - \text{valor en blanco})$$

= % del control

- 5 La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1. Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

Material	Nº de referencia	Fabricante
Placas de microtitulación para cultivo celular (Nunc Surface 96well Plate)		167008 Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
Azul de Alamar™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Tripsina/EDTA Solution 10x	L 2153	Biochrom AG
Botellas para cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectroscopía de masas) (M+H)<sup>+</sup>.

Descripción del método para probar en células los inhibidores de PDK1 quinasa

- 10 El ensayo celular para determinar la actividad de PDK1 quinasa se realiza como ensayo Luminex en un formato de 96 pocillos. Células PC3 se siembran con 20.000 células por pocillo en 100 µl de medio (45% RPMI1460 / 45% Ham's F12 / 10% FCS) y se incuban el día siguiente por 30 minutos con una dilución serial de la sustancia de prueba (7 concentraciones) y condiciones libres de suero. A continuación, las células son lisadas con 90 µl de tampón químico de lisado (20mM Tris/HCl pH 8,0, 150mM NaCl, 1% NP40, 10% glicerol, 1 % inhibidor de fosfatasa I, 1 % inhibidor de fosfatasa II, 0,1% coctel inhibidor de proteasa III, 0,01 % benzonasa) por pocillo, y los lisados se separan mediante centrifugación de los componentes celulares insolubles a través de una placa de filtrado de 96 pocillos (0,65 µm). Los lisados son incubados mediante agitación a 4°C con Luminex- Beads, a los que se acopla un anticuerpo PBK anti-total. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo P-T308-PKB, así como de un anticuerpo secundario con marcado PE específico de la clase. La comprobación de P-T308-PKB se efectúa a través de la medición en un aparato Luminex 100 mediante la determinación de 100 casos por cavidad.
- 15 Como blanco farmacológico se restan de todas las otras cargas las señalizaciones obtenidas de células que fueron tratadas con 10 µM de estaurosporina. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en T308 se utilizan las señalizaciones de células que fueron tratadas sólo con el disolvente (0,3% DMSO). Los valores de las cargas
- 20

tratadas con sustancia de prueba se calculan como porcentaje del control y los valores IC<sub>50</sub> se determinan mediante RS1.

Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

IKKε- Prueba de quinasa (IKKepsilon)

- 5 El ensayo de quinasa se realiza como un ensayo de Flashplate de 384 pocillos. 1 nM IKK $\alpha$ , 800 nM de biotinilado I $\kappa$ B $\alpha$ (19- 42)- péptido (biotina- C6- C6- GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE) y 10  $\mu$ M ATP (con 0, 3 mCi <sup>33</sup>P- ATP/ pocillo) se incuban en un volumen total de 50 $\mu$ l (10 mM MOPS, 10 mM de acetato de magnesio, 0, 1 mM de EGTA, 1 mM de ditioneitol, 0, 02 % Brij35, 0, 1 % BSA, 0, 1% BioStab, pH 7, 5) sin o con sustancia de prueba por 120 minutos a 30°C. La reacción se detiene con 25 $\mu$ l 200 mM de solución EDTA, se succiona a temperatura ambiente después de 30 minutos y los pocillos se lavan 3 veces con 100  $\mu$ l de solución de NaCl al 0,09 % en peso. La parte no específica de la reacción de quinasa (blanco) se determina con 3 mM de EMD 1126352 (BX- 795). La radioactividad se mide en el topcount. Los valores IC<sub>50</sub> se calculan con RS1.

TBK1 - Prueba de quinasa

- 15 El ensayo de quinasa se realiza como un ensayo de Flashplate de 384 pocillos. 6 nM de TANK quinasa de unión (TBK1), 800 nM de MELK derivado de peptina biotinilado (biotina- Ah- Ah- AKPKGKDYHLQTCCGSLAYRRR) y 10  $\mu$ M de ATP (con 0, 25  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P- ATP/ pocillo) se incuban en un volumen total de 50 $\mu$ l (10 mM MOPS, 10 mM de acetato de magnesio, 0, 1 mM de EGTA, 1 mM de DTT, 0, 02 % Brij35, 0, 1 % de BSA, pH 7, 5) sin o con sustancia de prueba por 120 minutos a 30°C. La reacción se detiene con 25 $\mu$ l 200 mM de solución EDTA, se succiona a temperatura ambiente después de 30 minutos y los pocillos se lavan 3 veces con 100  $\mu$ l de solución de NaCl al 0,09 % en peso. La parte no específica de la reacción de quinasa (blanco) se determina con 3  $\mu$ M de estaurosporina. La radioactividad se mide en el topcount. Los valores IC<sub>50</sub> se calculan con RS1.

HPLC-Sistema de gradientes

Columna:

RP- select B (Merck KGaA, Cat. 1.050981)

25 Eluyentes:

Eluyente A: agua + 0.01 % TFA

Eluyente B: acetonitrilo + 0.01 % TFA

Tasa de flujo: 1,5 ml/min

Volumen de inyección: 10  $\mu$ L

30 Gradiente:

0 min 20 % B

6 min 100 % B

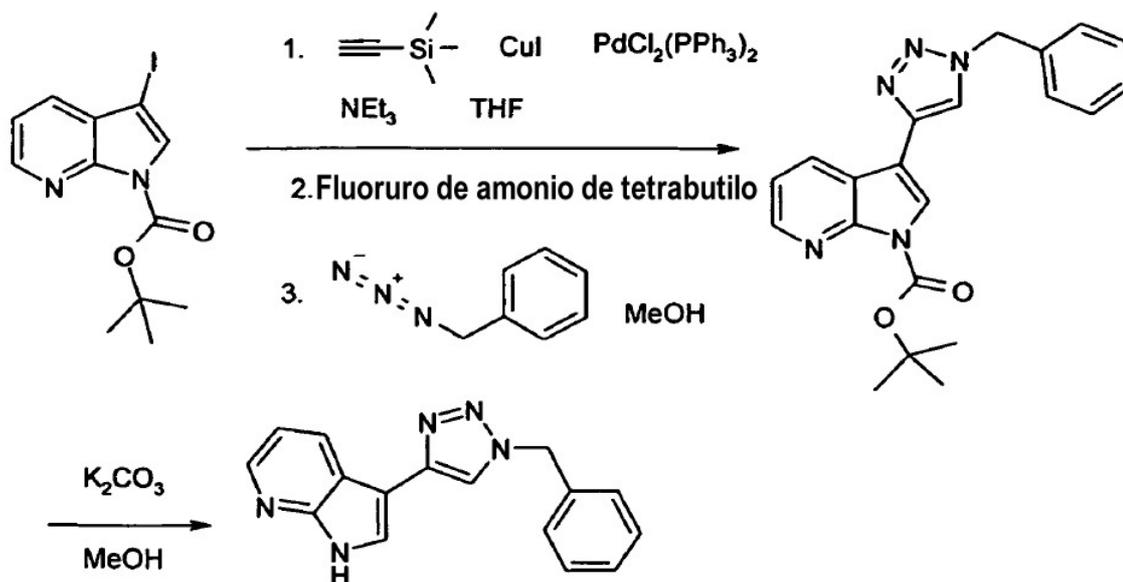
7 min 100 % B

8 min 20 % B

35 9 min 20 % B

**Ejemplo 1**

Producción de 3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina("A1")



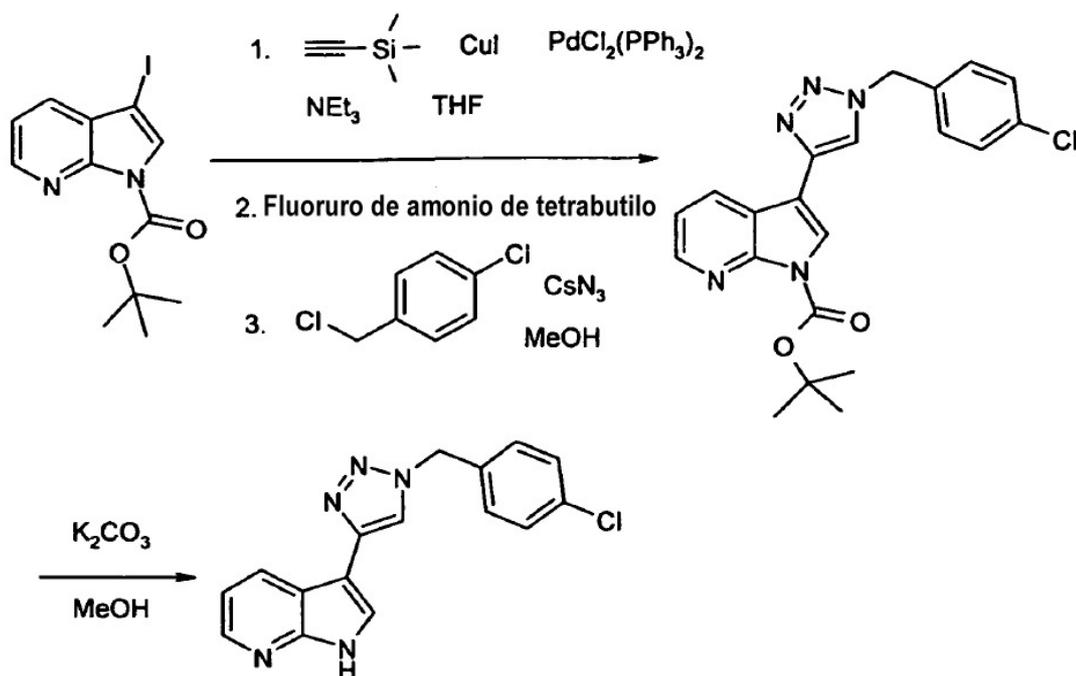
5 1.1 A una suspensión mantenida bajo argón de 14 mg (0.02 mmol) de bis (trifenilfosfina) dicloruro de paladio, 8 mg (0.04 mmol) de cobre (I) yoduro y 344 mg (1.00 mmol) de terc.- butil- 3- iodo- (1 H)- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- carboxilato en 5 ml de THF se agregan de forma sucesiva 0.21 ml (1.50 mmol) de trimetilsililacetileno y 0.28 ml (2.00 mmol) de trietilamina y la mezcla es agitada bajo argón durante una hora a temperatura ambiente. Seguidamente, para separar el trimetilsililacetileno excedente es conducido argón durante 5 minutos a través de la mezcla de reacción. A continuación se agregan 1.10 ml (1.10 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de amonio de tetrabutilo en THF y la mezcla de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se agrega una solución de 136 mg (1.00 mmol) bencilazida en 1 ml de THF y la mezcla de reacción es agitada durante 66 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y cromatografiada en una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo 2: 1. Se obtiene 3- (1- bencil- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il)- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico terc.- butil-éster como aceite amarillo; ESI 376.

15 1.2 Una solución de 192 mg (0.51 mmol) de 3- (1- bencil- 1H- [1, 2, 3] triazol- 4- il)- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico- terc.- butil-éster en 2.6 ml de metanol es mezclada con 179 mg (1.28 mmol) de carbonato de potasio y es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y es cromatografiada en una columna de silica gel con diclorometano / metanol / agua de amoníaco. Se obtiene 3- (1- bencil- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il)- 1 H- pirrolo [2, 3- b] piridina- como cristal incoloro; ESI 276.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -  $\text{DMSO}$ ) :  $\delta$ [ppm] = 5.66 (s, 2H), 7.17 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 4.7$  Hz, 1H), 7.32- 7.43 (m, 5H), 7.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 8.29 (dd,  $J_1 = 4.7$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1 H), 8.44 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 11.9 (bs, 1 H) .

## Ejemplo 2

Producción de 3-[1-(4-clorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]pidina ("A2")



2.1 A una suspensión mantenida bajo argón de 28 mg (0.04 mmol) de bis (trifenilfosfina) dicloruro de paladio, 16 mg (0.08 mmol) de cobre (I) yoduro y 688 mg (2.00 mmol) de terc.- butil- 3- iodo- (1 H)- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- carboxilato en 10 ml de THF se agregan de forma sucesiva 0,43 ml (3.00 mmol) de trimetilsililacetileno y 0,55 ml (4.00 mmol) de trietilamina y la mezcla es agitada bajo argón durante una hora a temperatura ambiente. Seguidamente, para separar el trimetilsililacetileno excedente es conducido argón durante 5 minutos a través de la mezcla de reacción. A continuación se agregan 2,00 ml (2.0 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de amonio de tetrabutilo en THF y la mezcla de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se agrega una solución de 322 mg (2.00 mmol) de 1- cloro- 4- (clorometil)- benzol en 5 ml de metanol, 350 mg (2.00 mmol) de azida de cesio y 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se agita durante 51 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y cromatografiada en una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo 2: 1. Se obtiene 3- [1- (4- clorobencil)- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il]- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico terc.- butil-éster como sustancia sólida de color amarillo claro; ESI 410.

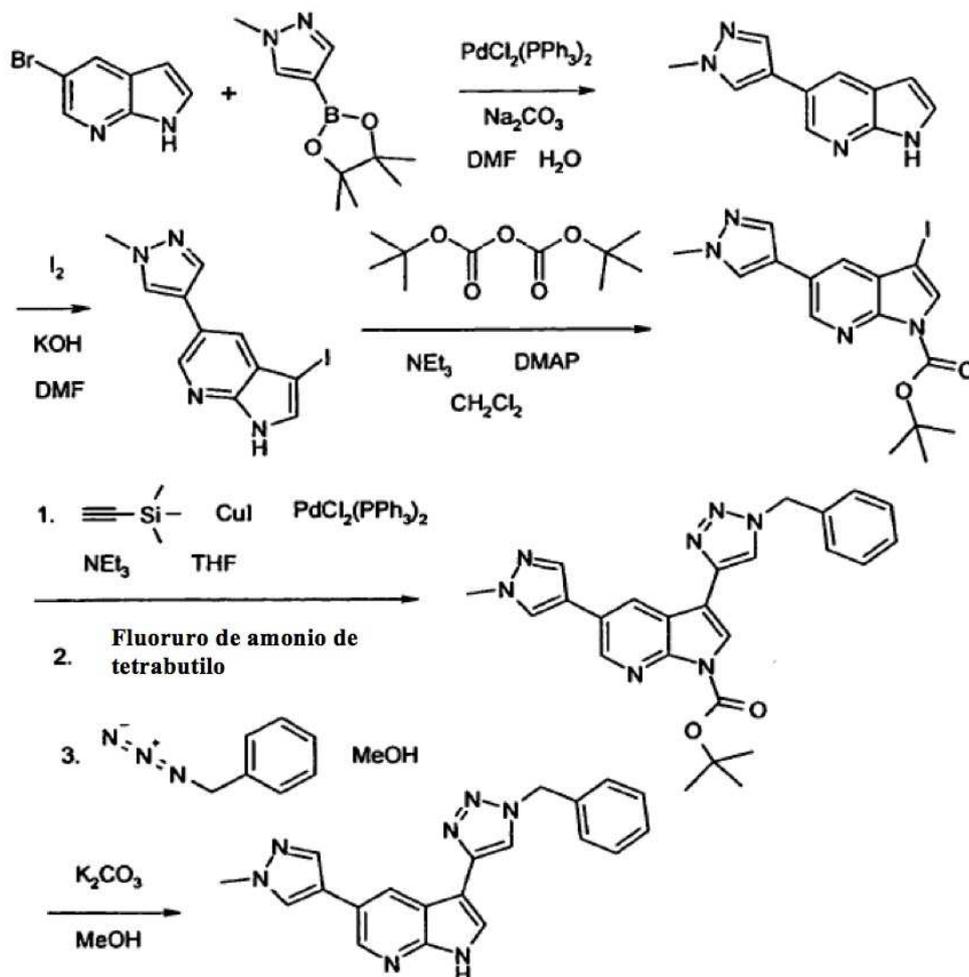
2.2 Una solución de 347 mg (0.85 mmol) de 3- [1- (4- clorobencil)- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il]- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico- terc.- butil-éster en 4,2 ml de metanol es mezclada con 295 mg (2.13 mmol) de carbonato de potasio y es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y es cromatografiada en una columna de silica gel con diclorometano / metanol / agua de amoníaco. Se obtiene 3- [1- (4- clorobencil)- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il]-1 H pirrolo [2, 3- b] piridina- como cristal incoloro; ESI 310; <sup>1</sup>H- NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ[ppm] = 5.67 (s, 2H), 7.18 (dd, J<sub>1</sub> = 7.9 Hz, J<sub>2</sub> = 4.7 Hz, 1 H), 7.38- 7.43 (m, 2H), 7.45- 7.50 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.4 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1H), 11.9 (bs, 1 H) .

El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A3"	 3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

## Ejemplo 3

Producción de 3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina ("A4")



3.1 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 5.00 g (25.4 mmol) de 5-bromo-7-azaindole y 9.00 g (43.3 mmol) de 1-metil-1H-pirazol-4-ácido borónico-pinacolester en 100 ml de DMF es mezclada con 38 ml (76 mmol) de una solución de 2 N carbonato de sodio y 1.48 g (1.28 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y se agita durante 1 hora a 100° C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo se cristaliza en base al terc.-butil.metil-éter: 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como sustancia sólida amarillenta; ESI199.

3.2 A una solución de 4.00 g (20.2 mmol) de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 60 ml de DMF se le agregan 2.80 g (49.9 mmol) de hidróxido de potasio sólido y mediante agitación se agrega lentamente a modo de goteo una solución de 5.10 g (20.1 mmol) de yodo en 40 ml de DMF. La mezcla de reacción es mezclada con agua y 300 mg de disulfito de sodio y es extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada:

3-iodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como cristal amarillento; ESI 325.

3.3 A una suspensión de 5.85 g (18.0 mmol) de 3-iodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 100 ml de diclorometano se agregan 7.5 ml (54.1 mmol) de trietilamina y 220 mg (1.80 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina. Posteriormente se agrega lentamente a modo de goteo una solución de 4.6 ml (21.5 mmol) de di-terc.-butildicarbonato en 50 ml de diclorometano. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada:

3- iodo- 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- 1H- pirrolo [2, 3- b] piridina 1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como cristal incoloro; ESI 425.

5 3.4 A una suspensión mantenida bajo argón de 6 mg (0.09 mmol) de bis (trifenilfosfina) dicloruro de paladio, 3 mg (0.016 mmol) de cobre (I) yoduro y 178 mg (0.42 mmol) de 3- iodo- 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico- terc.- butil-éster en 2 ml de THF se agregan de forma sucesiva 0,09 ml (0.63 mmol) de trimetilsililacetileno y 0,12 ml (0.84 mmol) de trietilamina y la mezcla es agitada bajo argón durante una hora a temperatura ambiente. Seguidamente, para separar el trimetilsililacetileno excedente es conducido argón durante 5 minutos a través de la mezcla de reacción. A continuación se agregan 0,45 ml (0.45 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de amonio de tetrabutilo en THF y la mezcla de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente.

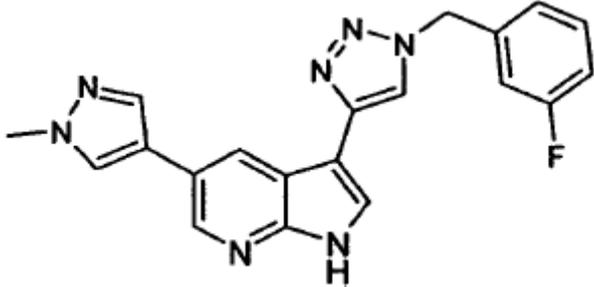
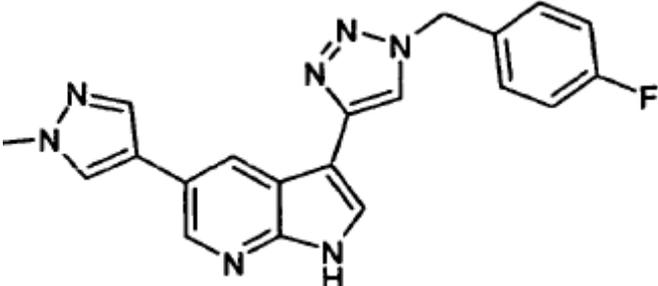
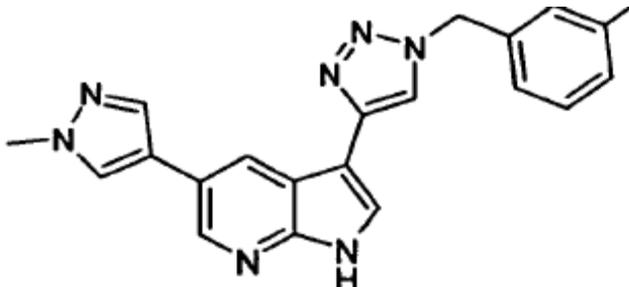
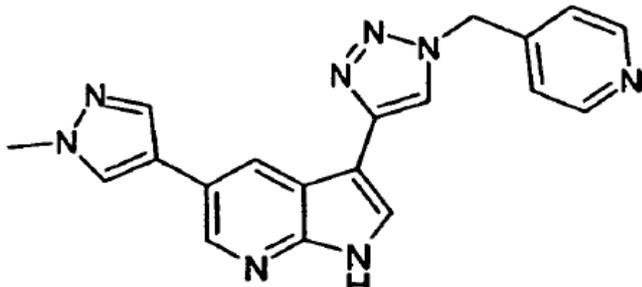
10 Posteriormente se agrega una solución de 58 mg (0.42 mmol) de bencilazida en 2 ml de metanol y la mezcla de reacción es agitada durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y cromatografiada en una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo como eluyente. Se obtiene 3- (1- bencil- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il)- 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)-pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico terc.- butil-éster como cristal incoloro; ESI 456.

15 3.5 Una solución de 115 mg (0.25 mmol) de 3- (1- bencil- 1H- [1, 2, 3] triazol- 4- il)-5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico- terc.- butil-éster en 1,3 ml de metanol es mezclada con 88 mg (0.63 mmol) de carbonato de potasio y es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y es cromatografiada en una columna de silica gel con diclorometano / metanol / agua de amoníaco. Se obtiene 3- (1- bencil- 1 H- [1, 2, 3] triazol- 4- il)- 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)-1 H - pirrolo [2, 3- b] piridina como cristal incoloro; ESI 356;

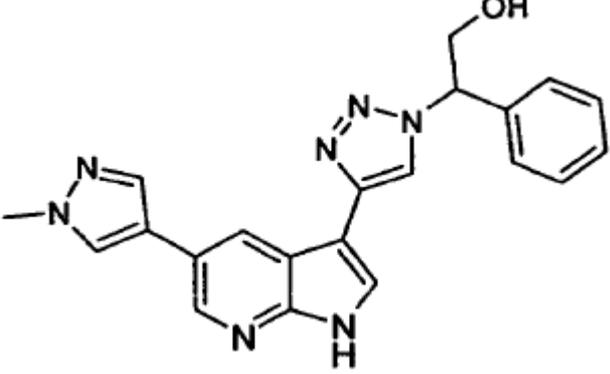
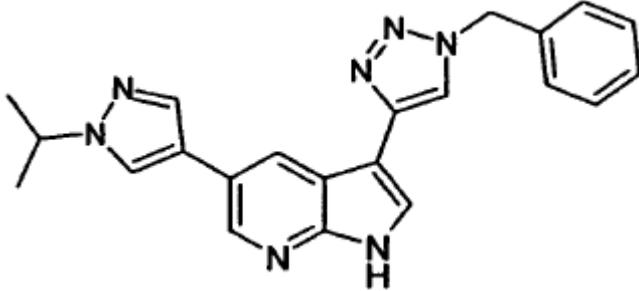
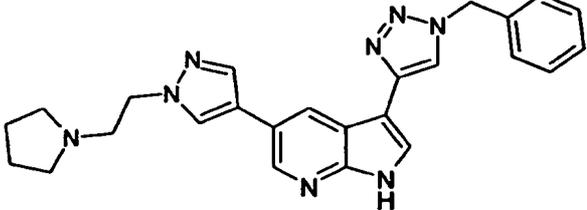
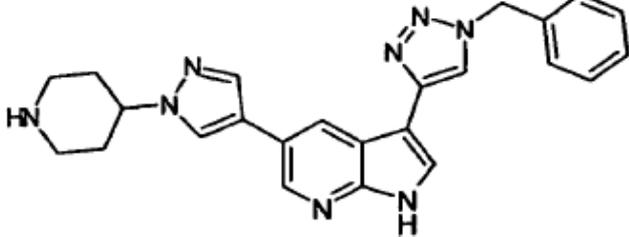
20

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ - DMSO) : $\delta$ [ppm] = 3.9 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 7.33- 7.43 (m, 5H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.95- 7.96 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1H), 11.88 (bs, 1 H) .

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

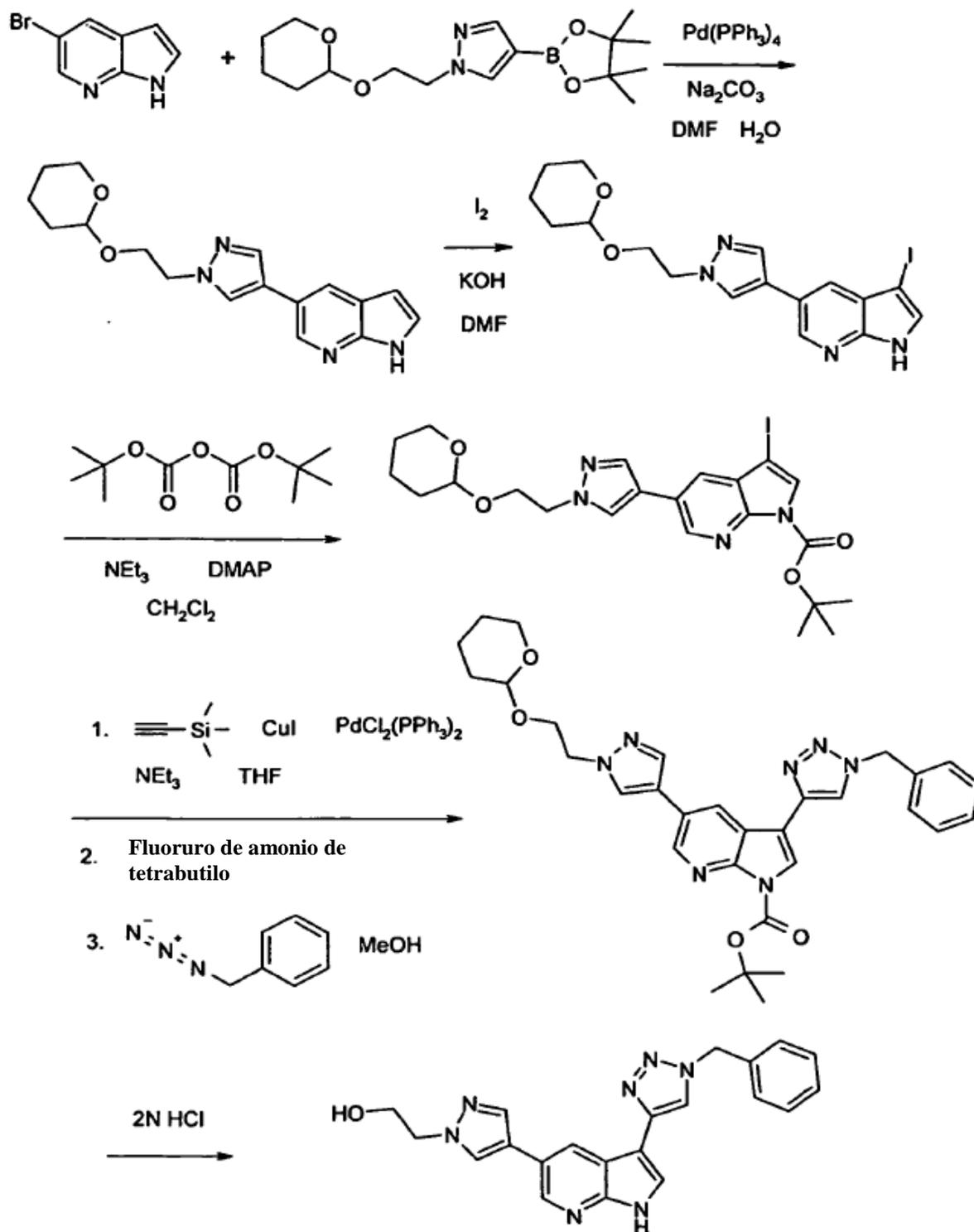
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A5"	3-[1-(3-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.819 min / 374
"A6"	3-[1-(4-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.821 min / 374
"A7"	3-[1-(3-metil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.890 min / 370
"A9"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-piridina-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.215 min / 357

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
El nivel 4 es ejecutado de forma análoga al ejemplo 2 con 4-clorometilpiridina y azida de cesio.		
"A10"	 <p data-bbox="491 806 1161 869">2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-2-fenil-etanol</p>	
El nivel 4 es ejecutado de forma análoga al ejemplo 2 con 1-fenil-2-(terc.butildimetil-silaniloxi)-etil-metansulfonato (producción análoga a H. Kotsuki y otros J. Org. Chem. 61, 1996, S. 984) y azida de cesio.		
"A11"		
"A12"		
"A13"		
Durante la producción se utiliza derivado de piperidina protegido con Boc; como último nivel se extrae con dioxano/HCl el grupo de protección.		

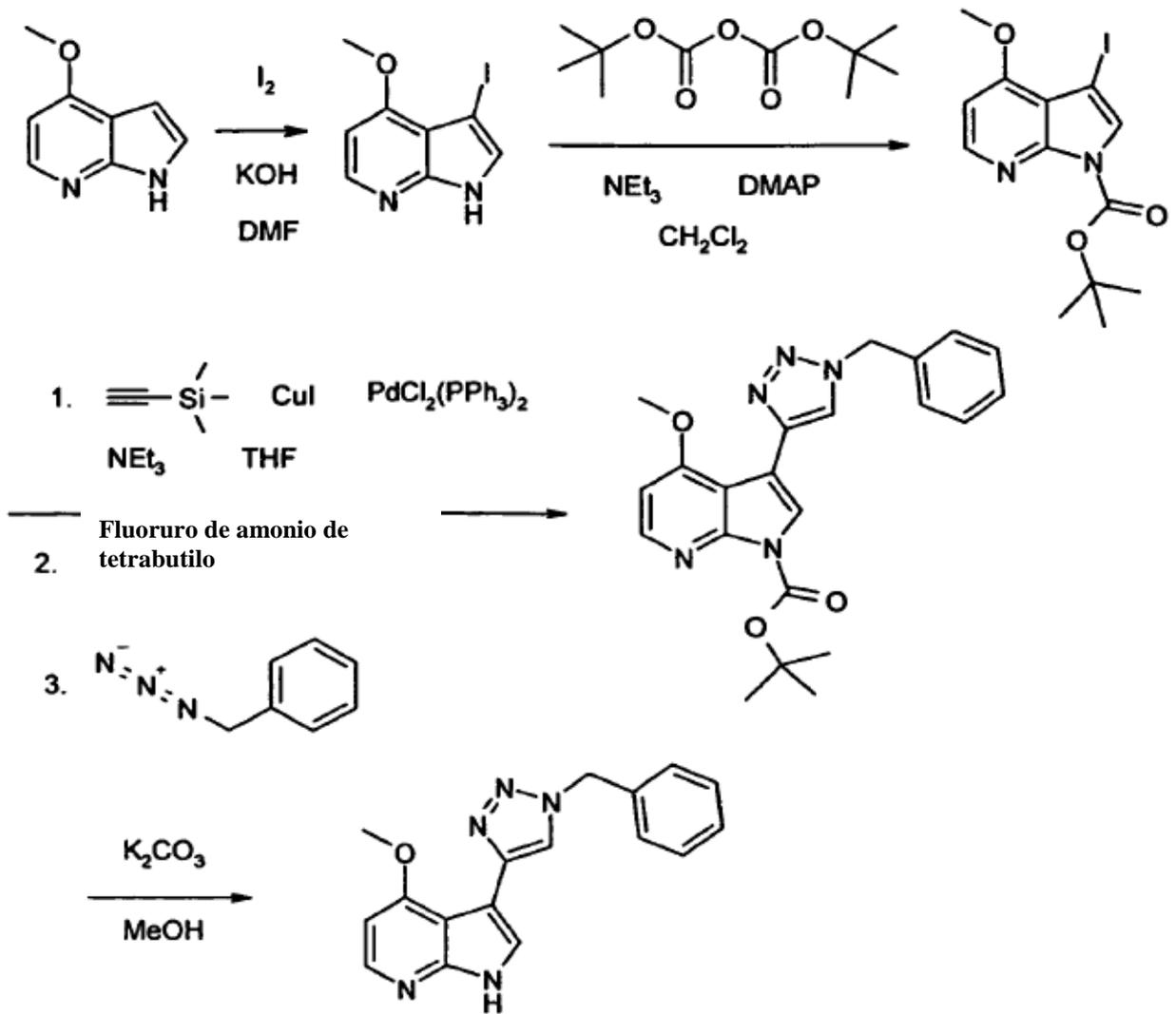
**Ejemplo 4**

Producción de 2-{4-[3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-pirazol-1-il}-etanol ("A14")



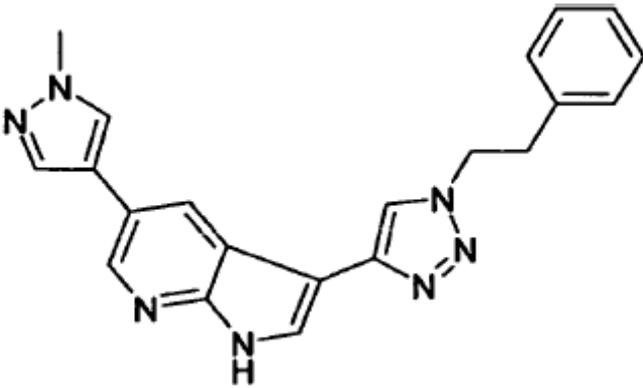
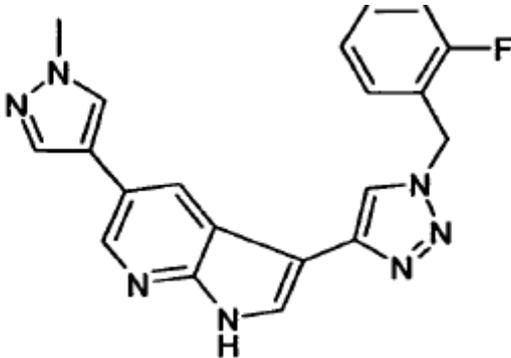
## Ejemplo 5

Producción de 3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina ("A15")

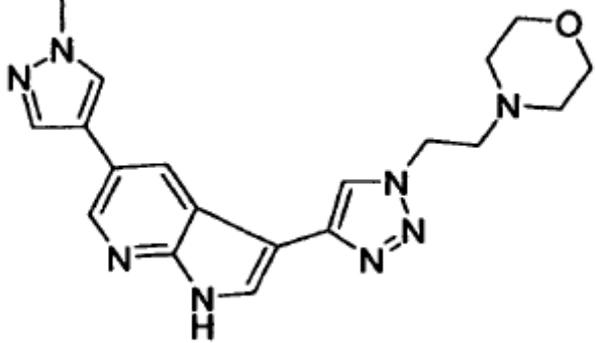
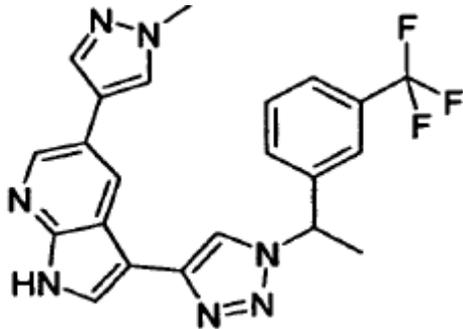
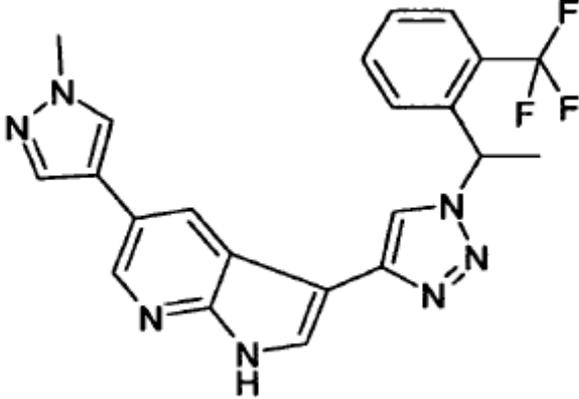


ES 2 436 445 T3

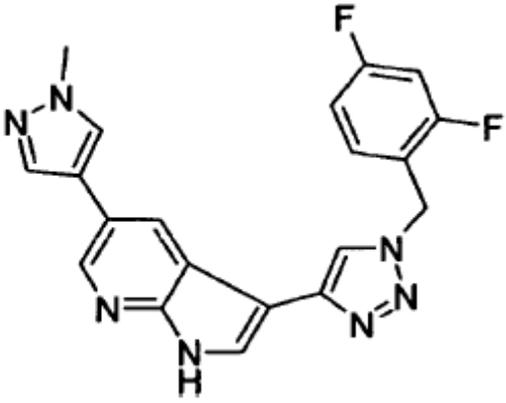
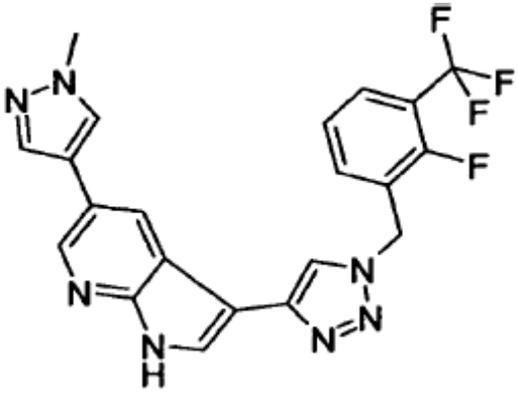
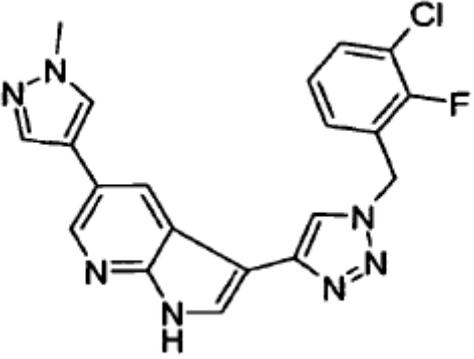
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga a los ejemplos que figuran más arriba

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A16"	<p>5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-fenetil-1H-[1,2,3] triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p> 	Rt = 1.828 min / 370
<p><sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>]: δ [ppm] = 11.81, 8.52 (d, J= 1.72 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J= 1.42 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J= 2.36 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.68 (t, J= 7.31 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (t, J= 7.29 Hz, 2H)</p>		
"A17"	<p>3-[1-(2-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p> 	Rt = 1.799 min / 374
<p><sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>]: δ [ppm] = 11.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J=2 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)</p>		

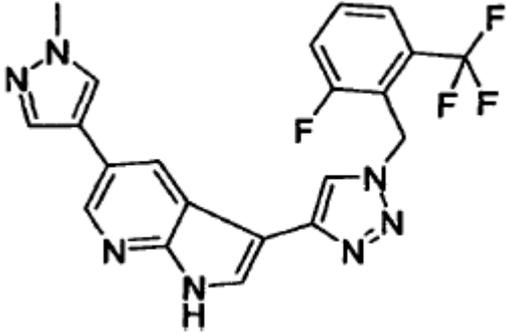
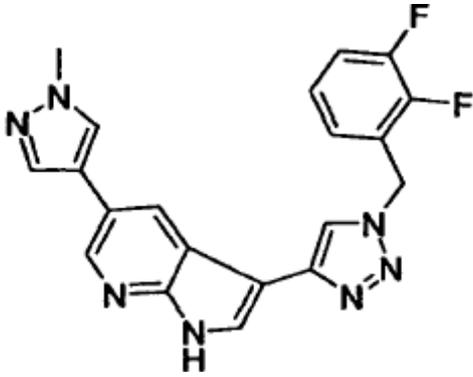
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A18"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2-morfolina-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	1H- Rt = 1.078 min / 379
"A19"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{1-[1-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	etil]-1H- Rt = 2.064 min / 438
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.82 (s, NH), 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.05 Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.73 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.56 Hz, 1H), 7.96-7.63 (m, 4 H), 6.16 (q, J=7.02 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.02 (d, J=7.10 Hz, 3H)		
"A20"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-[1-(2-trifluorometilfenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	etil]-1H- Rt = 2.085 min / 438

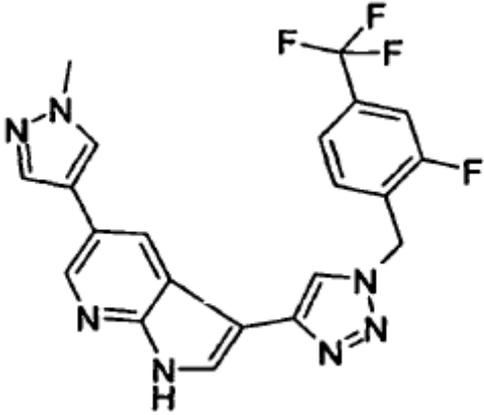
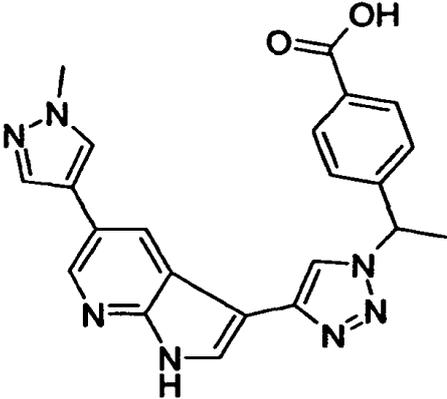
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A21"	3-[1-(2,4-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.847 min / 392
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.83 (s, NH), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, J= 1.95 Hz, 1H), 8.47 (d, J= 1.78 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, J= 2.52 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.55 Hz, J=15.22 Hz, 1H), 7.33 (m, 1 H), 7.15 (t, J= 7.43 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)		
"A22"	3-[1-(2-fluor-3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 2.001 min / 442
"A23"	3-[1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.949 min / 408

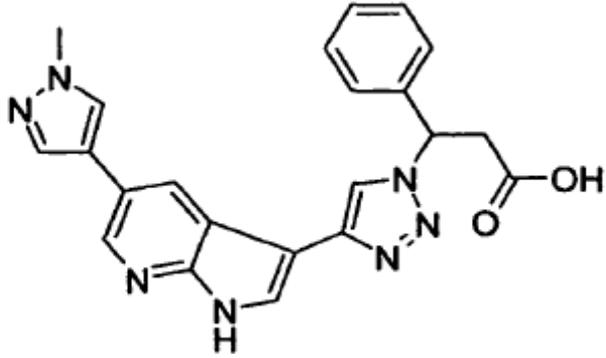
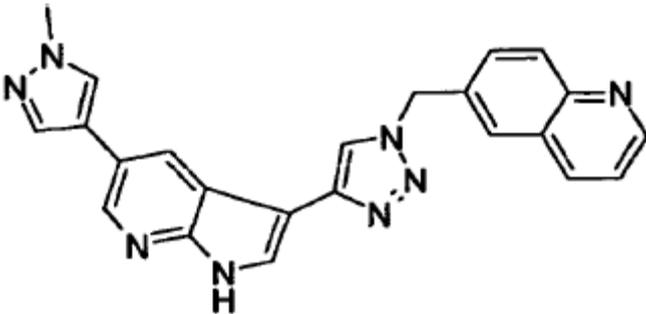
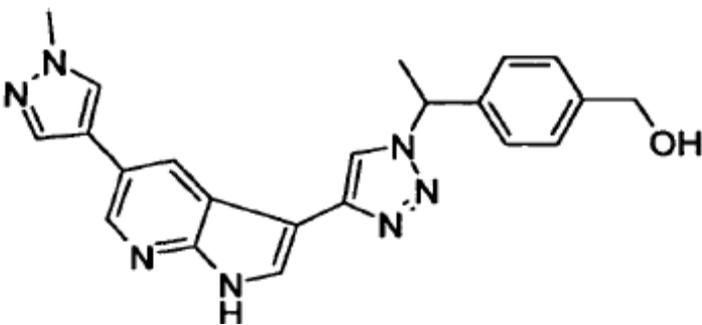
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.84 (s, NH), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J= 2.00		
Hz, 1H), 8.47 (d, J= 2.02 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (t, J= 6.81 Hz, 1H), 7.34 (t, J= 6.45 Hz, 1H), 7.27 (t, J= 7.87 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)		
"A24"	3-[1-(2-fluor-6-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.940 min / 442
"A25"	3-[1-(2,3-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.843 min / 392
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.85 (s, NH), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J= 2.04 Hz, 1H), 8.48 (d, J= 1.98 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J= 2.63 Hz, 1H), 7.46 (dd, J= 8.33 Hz, J= 16.99 Hz, 1H), 7.26 (dd, J= 8.05 Hz, J= 12.92 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)		

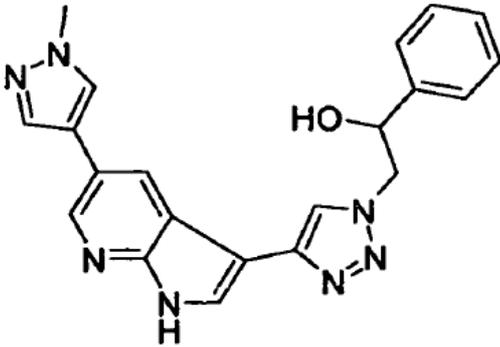
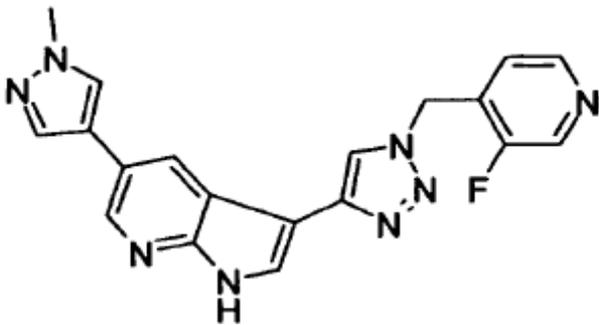
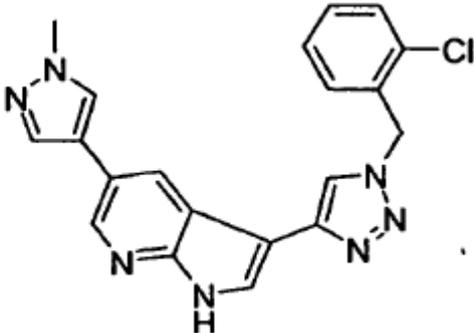
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A26"	3-[1-(2-fluor-4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 	Rt = 2.036 min / 442
"A27"	4-(1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-etil)-ácido benzoico 	Rt = 1.699 min / 414
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 12.95 (br, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J= 1.99 Hz, 1H), 8.49 (d, J= 1.89 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.10 (q, J= 6.86 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.99 (d, J=5 Hz, 3H)		

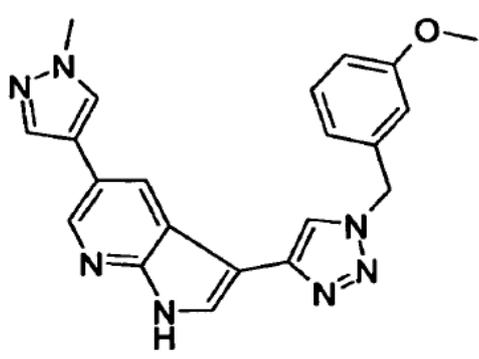
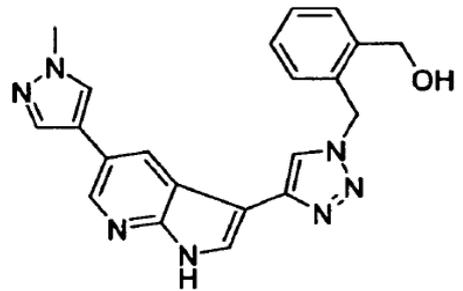
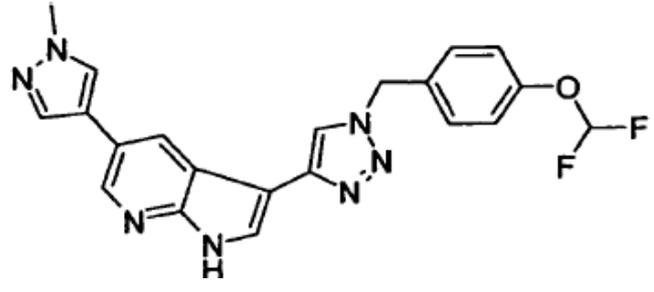
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A28"	3-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina- [1,2,3]triazol-1-il]-3-fenil}-ácido propiónico 	Rt = 1.661 min / 414 min
"A29"	6-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina- [1,2,3]triazol-1-ilmetil]-quinoleína 	Rt = 1.421 min / 407 min
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.83 (s, 1H), 8.91 (dd, J=1.65 Hz, J=4.18 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J= 2.03 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.97 Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.89 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J= 8.71 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.60 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.91 Hz, J=8.74 Hz, 1H), 7.55 (dd, J= 4.20 Hz, J=8.34 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)		
"A30"	[4-(1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b] [1,2,3]triazol-1-il]-etil}-fenil)-metanol 	Rt = 1.602 min / 400
Obtenible mediante la reducción de "A27" con LiAlH <sub>4</sub>		

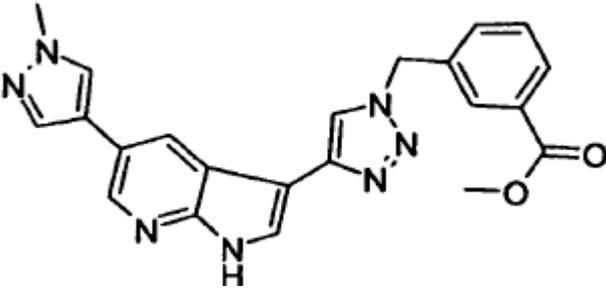
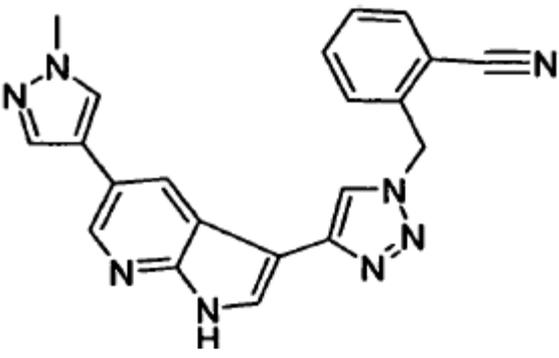
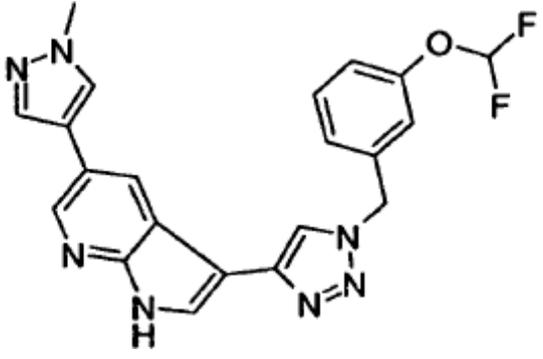
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A31"	2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina-1,2,3-triazol-1-il}-1-fenil-etanol 	3-il- Rt = 1.636 min / 386
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.84 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.06 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J= 2.03 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.52 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 5 H), 5.88 (d, J= 4.65 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.56 (ddd, J=6.39 Hz, J=13.81 Hz, J=22.25 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)		
"A32"	3-[1-(3-fluor-piridina-4-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina 	Rt = 1.523 min / 375
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ [ppm] = 11.89 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.53 (d, J= 2.06 Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)		
"A33"	3-[1-(2-cloro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina 	Rt = 1.857 min / 390

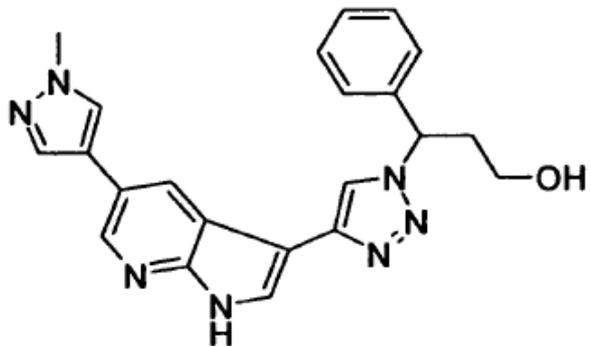
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A34"	3-[1-(3-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.769 min / 386
"A35"	(2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}-fenil)-metanol 	Rt = 1.536 min / 386
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ[ppm] = 11.82 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.48 (d, J=1.99 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.59 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.48 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.41 Hz, 1H), 7.27 (t, J= 7.07 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 7.48 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.29 (t, J= 5.37 Hz, 1H), 4.68 (d, J= 5.37 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)		
"A36"	3-[1-(4-difluorometoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.877 min / 422

(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A37"	(3-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}-ácido benzoico-éster metílico) 	Rt = 1.749 min / 414
"A38"	2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}benzonitrilo 	Rt = 1.680 min / 381
<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> ]: δ[ppm] = 11.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J= 2.03 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.94 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, J= 7.72 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (t, J= 7.74 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.24 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 7.81 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)		
"A39"	3-[1-(3-difluormetoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 	Rt = 1.876 min / 422

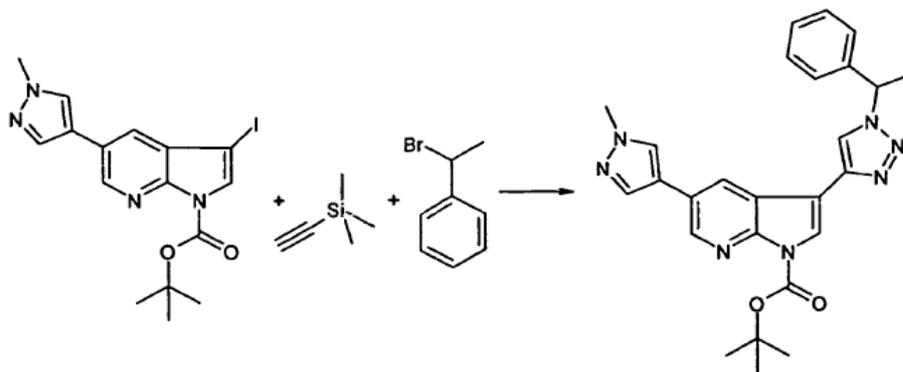
(continuación)

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] <sup>+</sup>
"A40"	<p data-bbox="406 385 1093 443">3-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3-triazol-1-il]-3-fenil-propano-1-ol</p>  <p data-bbox="406 840 981 873">Obtenible mediante la reducción de "A28" con LiAlH<sub>4</sub></p>	

**Ejemplo 6**

Producción de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(1-fenil-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina ("A8")

5 6.1



10 Se preparan Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0.017 mmol) y CuI (7 mg, 0.037 mmol), seguidamente se agrega una solución de 3- iodo- 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico terc.- butil-éster (350 mg, 0.825 mmol) en 5 ml de THF y se inertiza con nitrógeno. Finalmente se agregan TMS- acetileno (0.175 ml, 1.263 mmol) y trietilamina (0.230 ml, 1.659 mmol) y se agita aprox. 1, 5h a temperatura ambiente (RT) bajo protección de nitrógeno. El TMS acetileno sobrante es separado aclarando con intensidad la mezcla de reacción oscura aprox. 10 minutos con nitrógeno. A continuación se agrega la solución de TBAF (1 ml, 0.990 mmol, 1 M en THF) y ase agita durante 0.5 horas.

15 Seguidamente se agrega una solución de (1- bromo- etil)- benzol (0.115 ml, 0.843 mmol) en 2, 5 ml abs. MeOH, después la azida de cesio (150 mg, 0.858 mmol) y otros 2, 5 ml abs. MeOH y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con MeOH, se agrega en silica gel y se realiza cromatografía flash en Si- 60.

Condiciones para la cromatografía flash:

Disposición: Teledyne-Isco Combi Flash RF

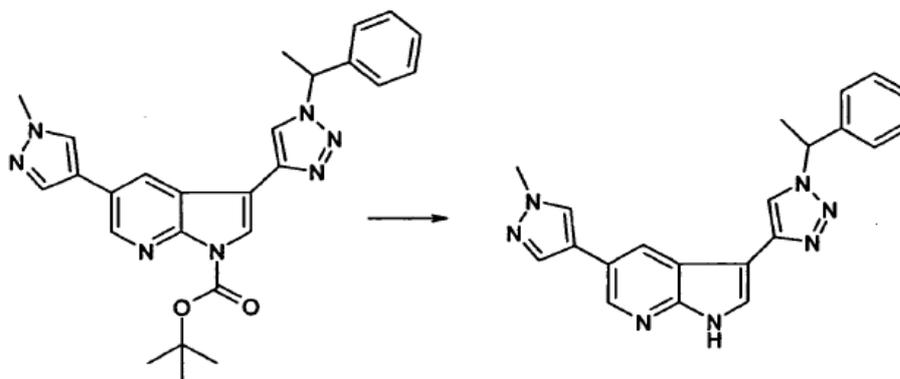
Columna: AnaLogix Si-60, SF25-40g

Eluyente: Gradiente petroléter (PE) / acetato de etilo, flujo: 40 ml/min, detección: UV 254 nm

Gradiente: 0-2 min 50% PE, 2-12 min 50-100% acetato de etilo, 12-16.2 min 100% acetato de etilo

- 5 Después de la concentración a un volumen menor el producto es diluido en EE y lavado para separar las sales TBAF 3 x con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada, es secado mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, reducido a residuo y secado en alto vacío. Se obtiene 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- 3- [1- (1- fenil- etil)- 1H- [1, 2, 3] triazol- 4- il]- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico terc.- butil-éster como una espuma sólida incolora; (HPLC/MS: Rt=2.374 min, [M+H]<sup>+</sup> 470) .

6.2



- 10 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- 3- [1- (1- fenil- etil)- 1H- [1, 2, 3] triazol- 4- il]- pirrolo [2, 3- b] piridina- 1- ácido carboxílico- terc.- butil-éster (90 mg, 0.176 mmol) se disuelven en MeOH (5 ml), se agrega carbonato de potasio (85 mg, 0.615 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se mezcla con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se reduce a residuo.
- 15 El residuo se pulveriza con éter y se aspira, se lava con éter y se seca con alto vacío. Se obtiene 5- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- 3- [1- (1- fenil- etil)- 1H- [1, 2, 3] triazol- 4- il]- 1-H- pirrolo [2, 3- b] piridina como una sustancia sólida incolora; HPLC/MS: Rt = 1.874 min, [M+H]<sup>+</sup> 370; <sup>1</sup>H- NMR [DMSO- d<sub>6</sub>] : δ[ppm] = 11.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41- 7.32 (m, 5H), 6.01 (q, J= 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.99 (d, J= 7.03 Hz, 3H) .

20 Inhibición de PDK1

IC<sub>50</sub> de compuestos acordes a la invención

Nº de compuesto	IC <sub>50</sub> [PDK1]	IC <sub>50</sub> [P-PKB T308] IC <sub>50</sub>	IC <sub>50</sub> [IKKepsilon]	IC <sub>50</sub> [TBK1]
"A1"	A			
"A2"	B			
"A3"	A			
"A5"	A	B		
"A6"	A	B		
"A7"	A	B	A	A
"A8"	A	B		

(continuación)

Nº de compuesto	IC50[PDK1]	IC50[P-PKB T308] IC50	IC50 [IKKepsilon]	IC50[TBK1]
"A9"	A	B	A	A
"A15"	A			
"A16"	A		A	A
"A17"	A	A	A	A
"A18"	A		A	A
"A19"	A	B		
"A20"	A	B	A	A
"A21"	A	B		
"A22"	A	B		
"A23"	A	A		
"A24"	A	B		
"A25"	A	A	A	A
"A26"	A	B		
"A27"	A			
"A28"	A			
"A29"	A	B	B	A
"A30"	A	B		
"A31"	A	B		
"A32"		B		
"A33"				
"A34"		B		
"A35"		B		
"A36"		B		
"A37"		B		
"A38"		A		
"A39"		B		
IC <sub>50</sub> : 0.5 nM - 1 µM = A 1 µM - 10 µM = B				

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

**Ejemplo A: Recipientes de inyección**

- 5 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 N de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

**Ejemplo B: Supositorios**

- 10 Una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I se funde 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 sustancia activa.

**Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8 y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

5 **Ejemplo D: Ungüento**

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Comprimidos**

10 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa 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 es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

**Ejemplo F: Grageas**

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

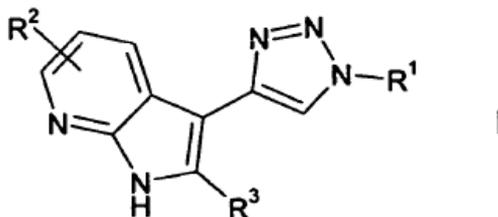
15 2 kg de sustancia activa de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

**Ejemplo H: Ampollas**

20 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



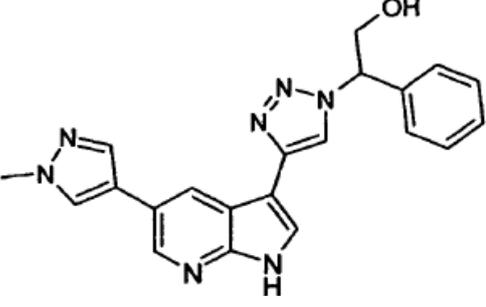
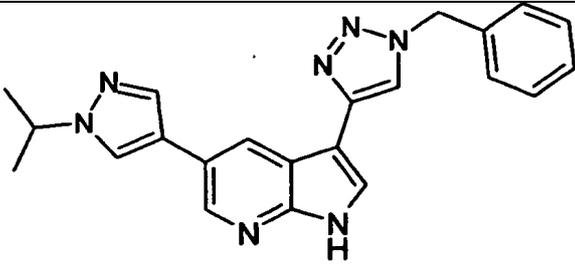
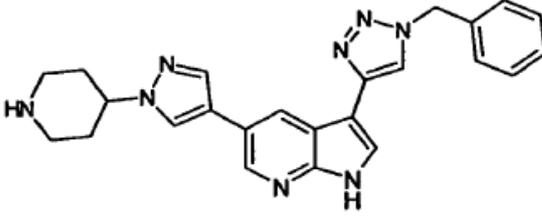
en donde

- 5 R<sup>1</sup> designa - C (R<sup>3</sup>) (R<sup>4</sup>)- Ar ó C (R<sup>3</sup>) (R<sup>4</sup>)- Het,
- R<sup>2</sup> designa H, A ó -[C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>- Het',
- R<sup>3</sup> designa H ó A,
- R<sup>4</sup> designa H, -[C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup> ó -[C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>3</sup>,
- 10 A designa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por un átomo de O, N o S y/o también un átomo de H puede ser reemplazado por F,
- Ar designa un fenilo insustituido o mono o di- sustituido por Hal, -[C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup>, CN y/o A,
- Het designa un heterociclo aromático saturado mononuclear o binuclear, no sustituido, o mono- o disustituido por A y/o Hal, con 1 a 4 átomos de N, y/o de O y/o de S,
- 15 Het' designa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono o di-sustituido por A y/o [C (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,
- Het<sup>1</sup> designa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A,
- Hal designa F, Cl, Br ó I,
- n designa 0, 1 ó 2,
- 20 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

Nº de compuesto	Nombre y/o estructura
"A1"	3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A2"	3-[1-(4-clorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]pidina
"A3"	3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A4"	3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A5"	3-[1-(3-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A6"	3-[1-(4-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A7"	3-[1-(3-metil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

(continuación)

Nº de compuesto	Nombre y/o estructura
"A8"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(1-fenil-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A9"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-piridina-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina <span style="float: right;">ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</span>
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	
"A14"	2-{4-[3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-pirazol-1-il}-etanol
"A15"	3-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A16"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1-fenetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina <span style="float: right;">triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</span>
"A17"	3-[1-(2-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
"A18"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2-morfolina-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina <span style="float: right;">1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</span>
"A19"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(1-(3-trifluorometil-fenil)-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

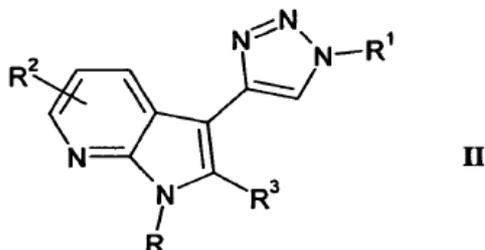
ES 2 436 445 T3

(continuación)

Nº de compuesto	Nombre y/o estructura
"A20"	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{1-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A21"	3-[1-(2,4-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A22"	3-[1-(2-fluor-3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A23"	3-[1-(3-cloro-2-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A24"	3-[1-(2-fluor-6-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A25"	3-[1-(2,3-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A26"	3-[1-(2-fluor-4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A27"	4-(1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-etil)-ácido benzoico
"A28"	3-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-3-fenil-ácido propiónico
"A29"	6-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}-quinoleína
"A30"	[4-(1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-etil)-fenil]-metanol
"A31"	2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-1-feniletanol
"A32"	3-[1-(3-fluor-piridina-4-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A33"	3-[1-(2-cloro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A34"	3-[1-(3-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A35"	2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}-fenil)-metanol
"A36"	3-[1-(4-difluorometoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A37"	3-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}-ácido benzoico-éster metílico
"A38"	2-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-ilmetil}-benzonitrilo
"A39"	3-[1-(3-difluorometoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
"A40"	3-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-3-fenilpropano-1-ol

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

3. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque el grupo de protección indol es disociado de un compuesto de la fórmula II



5 en donde R designa un grupo de protección indol,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

4. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

10 5. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para utilizarlos en el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.

15 6. Utilización de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.

20 7. Utilización de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente seguros para producir un medicamento para tratar tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.

25 8. Utilización de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente seguros para producir un medicamento para tratar tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa, así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.

30