

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 211**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011** **E 11761511 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015** **EP 2632923**

54 Título: **Derivados de quinazolina**

30 Prioridad:

26.10.2010 DE 102010049595

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

25.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KLEIN, MARKUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 532 211 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 quinazolina

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

10 La presente invención hace referencia a compuestos y a su utilización para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad o la función de la familia de la fosfoinositida -3'-OH-quinasa (a continuación quinasa PI3), convenientemente PI3K α , PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ . De manera conveniente, la presente invención hace referencia a la utilización de derivados de quinoxalina en el tratamiento de uno o de más estados de enfermedad, seleccionados de: trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto y lesiones pulmonares.

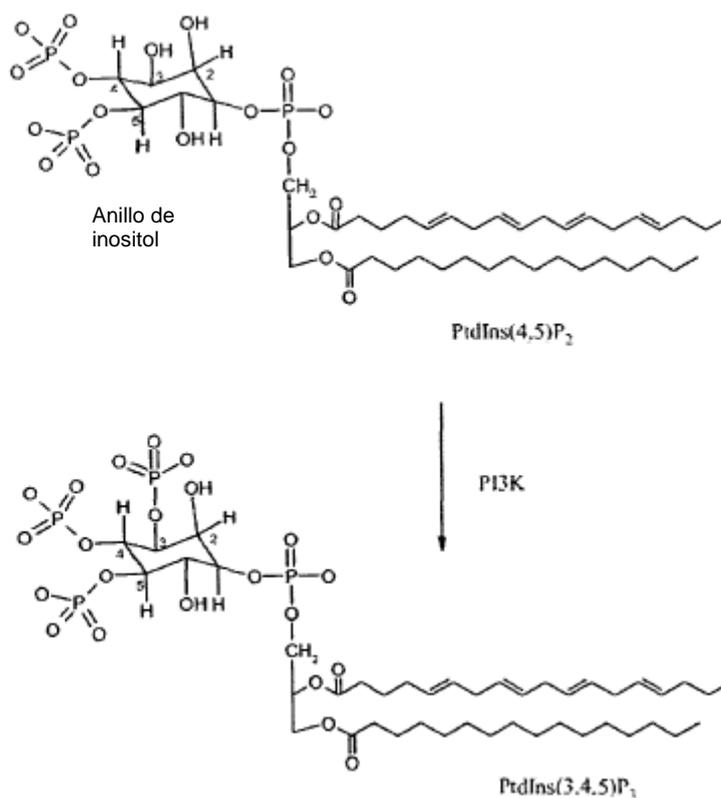
15 Las membranas celulares proporcionan un gran reservorio para semioquímicos secundarios que pueden utilizarse en una serie de vías de transducción de señales. Con respecto a la función y a la regulación de enzimas efectoras en las vías de señales de fosfolípidos, estas enzimas generan semioquímicos secundarios desde los pools de fosfolípidos de la membrana. Las quinasa PI3 de la clase I (por ejemplo PI3K α) son enzimas quinasa con doble especificidad, es decir que muestran tanto actividad de quinasa lipídica (fosforilación de fosfoinosítidos), como también actividad de proteína quinasa, donde se ha comprobado que ésta puede fosforilar proteínas como sustrato, incluyendo la auto-fosforilación como mecanismo regulatorio intramolecular. Estas enzimas son activadas a través de diferentes señales extracelulares, como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citoquinas, virus, y neurotransmisores, como se muestra a continuación en el esquema I, y también a través de la regulación intracelular a través de otras moléculas de efecto de señal (Cross-Talk, donde la señal original puede activar algunas vías paralelas que, en una segunda etapa, transmiten señales a las PI3Ks a través de eventos intracelulares de efecto de señal), como por ejemplo pequeñas GTPasas, quinasa o fosfatasa. La regulación intracelular puede tener lugar debido a una expresión aberrante o faltante de oncógenos celulares o de supresores de tumores. Las vías de señal (de fosfoinosítidos) intracelulares inositol-fosfolípido comienzan con la activación de moléculas de efecto de señal (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptores, trans-activación a través de un receptor heterólogo - por ejemplo receptor tirosina quinasa) y con el reclutamiento y la activación de PI3K, incluyendo la participación del receptor transmembrana acoplado a proteínas G que está integrado en la membrana plasmática.

35 La PI3K transforma la membrana - fosfolípido PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, la cual funciona como semioquímico secundario. PI y PI(4)P son igualmente sustratos de PI3K y pueden fosforilarse o transformarse produciendo PI3P o PI(3,4)P₂. Estos fosfoinosítidos pueden transformarse además en otros fosfoinosítidos a través de fosfatasa específicas 5' y específicas 3', de manera que la actividad enzimática de PI3K conduce de forma directa o indirecta a la generación de subtipos de 3' fosfoinositida que funcionan como semioquímicos secundarios en vías de transducción de señal intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck y otros; Chem. Rev. 101(8) S. 2365-80 (2001) de Leslie y otros (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) de Katso y otros, y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) S. 761-79 (2002) de Toker y otros). Las isoformas múltiples de PI3K que a través de sus subunidades catalíticas categorizan su regulación a través de subunidades correspondientes regulatorias, modelos de expresión y funciones específicas de la señal (p110 α , β , δ y γ) realizan esta reacción enzimática (Exp. Cell. Res. 25 (1) S. 239-54 (1999) de Vanhaesebroeck y Katso y otros, 2001, véase más arriba).

45 Las isoformas p110 α y β emparentadas de forma próxima se expresan ubicuamente, mientras que δ y γ se expresan más específicamente en el sistema celular hematopoyético, en las células musculares lisas, miocitos y células del endotelio. (Trends Biochem. Sci. 22(7) S. 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck y otros). Su expresión puede regularse también de una forma inducible, dependiendo del tipo de tejido celular y del estímulo, así como en correspondencia con la respectiva enfermedad. La capacidad de inducción de la expresión de proteínas comprende la síntesis de proteínas, así como la estabilización de las proteínas, la cual es regulada parcialmente a través de la asociación con subunidades regulatorias.

50 Hasta el momento se han identificado ocho PI3Ks de mamíferos que, en base a la homología secuencial, estructura, ligando, modo de activación, y preferencias del sustrato, pueden subdividirse en 3 clases principales (I, II y III). In vitro pueden fosforilarse PI3Ks de la clase I fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂), de manera que se obtiene fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI(3,4)P₂), así como fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PI(3,4,5)P₃). Las PI3Ks de la clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. Las PI3Ks de la clase III sólo pueden fosforilar PI (Vanhaesebroeck y otros, 1997, véase arriba; Vanhaesebroeck y otros, 1999, véase arriba y Leslie y otros, 2001, véase arriba).

Esquema I: transformación de PI(4,5) P2 en PIP3



Tal como se muestra más arriba en el esquema I, las fosfoinositida-3-quinasas (PI3Ks) fosforilan el hidroxilo del tercer átomo de carbono en el anillo de inositol. La fosforilación de las fosfoinositidas que transforma los PtdIns en 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P, da como resultado semioquímicos secundarios para distintas vías de transducción de señales que, entre otras cosas, son esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, el crecimiento celular, el tamaño de las células, la supervivencia de las células, apoptosis, adhesión, movilidad de las células, migración de las células, quimiotaxis, invasión, reordenación del citoesqueleto, modificaciones de las células, el tráfico vesicular y la ruta metabólica (Katso y otros, 2001, véase más arriba, y Mol. Med. Today 6(9) S. 347-57 (2000) de Stein). Los receptores acoplados a la proteína G intervienen en la actividad de la fosfoinositida-3'-OH-quinasa mediante pequeñas GTPasas, como Gβ y Ras, de manera que el efecto de señal de PI3K desempeña un rol central en el desarrollo y la coordinación de la polaridad de la célula y en la organización dinámica del citoesqueleto - donde éstos de forma conjunta proporcionan la fuente propulsora para el desplazamiento celular.

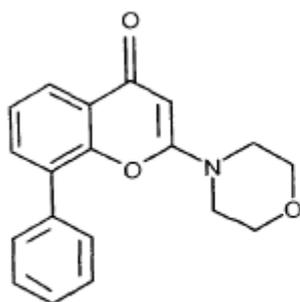
La quimiotaxis - el movimiento dirigido de células en la dirección de un gradiente de concentración de sustancias químicas de atracción, denominadas también como quimiocinas,- participa también en muchas enfermedades importantes, como la inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y en la curación de heridas (Immunol. Today 21(6) S. 260-4 (2000) de Wyman y otros; Science 287(5455) S. 1049-53 (2000) de Hirsch y otros; FASEB J. 15(11) S. 2019-21 (2001) de Hirsch y otros y Nat. Immunol. 2(2) S. 108-15 (2001) von Gerard y otros).

Los progresos con enfoque genético y herramientas farmacológicas han aportado información sobre las vías de señal y sobre las vías moleculares que intervienen en la quimiotaxis en respuesta a sensores acoplados a la proteína G activados a través de sustancias químicas de atracción. La quinasa PI3 que es responsable de la generación de esos productos fosforilados de efecto de señal, fue identificada en un principio como actividad que se encuentra asociada a oncoproteínas virales y tirosina quinasa del factor de crecimiento, las cuales fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el tercer hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y otros, Trends Cell Biol. 2 S. 358-60 (1992)). Sin embargo, investigaciones bioquímicas más recientes han demostrado que las quinasa PI3 de la clase I (por ejemplo la clase IB isoforma PI3KY) son enzimas quinasa doblemente específicas, lo cual significa que éstas presentan tanto actividad de lípido quinasa, así como también actividad de proteína quinasa, de manera que se ha comprobado que son capaces de fosforilar otras proteínas como sustrato, así como que son aptas para la autofosforilación como mecanismo de regulación intramolecular.

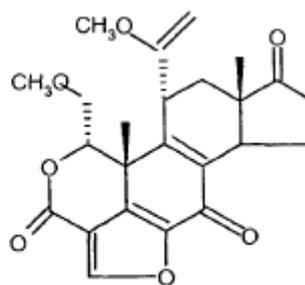
Por lo tanto, la activación de la quinasa PI3 se encuentra involucrada probablemente en distintas respuestas celulares, incluyendo el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis (Parker y otros, *Current Biology*, 5 S. 577-99 (1995); Yao y otros, *Science*, 267 S. 2003-05 (1995)). Las quinasas PI3 parecen estar involucradas en una serie de aspectos de la activación de los leucocitos. Según lo investigado, una actividad de la quinasa PI3 asociada con p85 se encuentra asociada físicamente al dominio del citoplasma de CD28, donde ésta consiste en una molécula importante de co-estimulación para la activación de células T a través del antígeno (Pages y otros, *Nature*, 369 S. 327-29 (1994); Rudd, *Immunity* 4 S. 527-34 (1996)). La activación de células T a través de CD28 reduce el umbral para la activación a través del antígeno y aumenta el nivel y la duración de la reacción proliferativa. Estos efectos se asocian al incremento de la transcripción de una serie de genes, entre otros como la interleucina -2 (IL2), un factor de crecimiento importante de las células T (Fraser et y otros, *Science* 251 S. 313-16 (1991)). La CD28 muta de manera que ya no puede interactuar con la quinasa PI3, inhabilita el inicio de la producción de IL-2, lo cual sugiere un rol decisivo de la quinasa PI3 en la activación de las células T. La PI3KY fue identificada como mediadora de la regulación dependiente de la G-β-γ de la actividad de JNK, y G-β-γ son subunidades para proteínas G heterotríméricas (Lopez-Illasaca y otros, *J. Biol. Chem.* 273(5) S. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares en los cuales las PI3Ks desempeñan un papel esencial comprenden la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de los miocitos cardíacos, la estimulación de la glicógeno sintasa a través de insulina, la preparación de neutrófilos mediada por TNFα, la generación de superóxido, la migración de leucocitos y la adhesión a células del endotelio.

En Laffargue y otros, *Immunity* 16(3) S. 441-51 (2002) se describió que PI3KY transmite señales de inflamación mediante diferentes receptores acoplados a G(i), y que es decisiva para la función de los mastocitos, para los estímulos relacionados con leucocitos, así como con relación a la inmunología, incluyendo las citoquinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (J. Cell. Sci. 114(Pt 16) S. 2903-10 (2001) de Lawlor y otros; Laffargue et al., 2002, véase más arriba y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) S. 203-13 (2002) de Stephens y otros).

Los inhibidores específicos de miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (véase a continuación), fueron ampliamente utilizadas como inhibidores de la quinasa PI3. Estos compuestos son inhibidores no específicos de PI3K, ya que no diferencian entre los cuatro miembros de las quinasas PI3 de la clase I. Los valores IC₅₀ de la wortmanina con respecto a cada una de las quinasas PI3 diferentes de la clase I se ubican por ejemplo en el rango de 1 a 10 nM. De manera correspondiente, los valores IC₅₀ para LY294002 con respecto a cada una de esas quinasas PI3 ascienden aproximadamente de 15 a 20 μM (Fruman y otros, *Ann. Rev. Biochem.*, 67, S. 481-507 (1998), donde además posee valores IC₅₀ de 5 - 10 μM en la proteína quinasa CK2 y una reducida actividad de inhibición en fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito hongo que inhibe de forma irreversible la actividad de la PI3K a través del enlace covalente en el dominio catalítico de esa enzima. La inhibición de la actividad de la PI3K a través de wortmanina elimina la subsiguiente reacción de la célula en el factor extracelular. Los neutrófilos reaccionan por ejemplo sobre la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) a través de la estimulación de PI3K y la síntesis de PtdIns (3, 4, 5)P₃. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio que se encuentra asociado a la destrucción de los neutrófilos de microorganismos invasivos. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina impide la reacción de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, p. 4960-64 (1994)). Estos experimentos con wortmanina, así como otras comprobaciones experimentales, demuestran efectivamente que la actividad de la PI3K en células de la línea hematopoyética, en particular neutrófilos, monocitos y otras clases de leucocitos, está involucrada en muchas reacciones sin memoria inmunológica que están acompañadas por inflamación aguda y crónica.



LY294002



Wortmanina

En base a ensayos con wortmanina pudo comprobarse que la función de la quinasa PI3 también es necesaria para algunos aspectos del efecto de señal de los leucocitos a través de receptores acoplados a la proteína G (Thelen y otros, 1994, véase más arriba). Se ha comprobado además que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de

neutrófilos y la liberación de superóxido. Los derivados de benzofurano que inhiben la carboxigenasa son descritos por John M. Janusz y otros, en *J. Med. Chem.* 1998; Vol. 41, N° 18.

Se ha entendido entretanto que la des-regulación de oncógenos y genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante el aumento del crecimiento celular y la proliferación, o mediante una supervivencia aumentada de las células. Actualmente también se sabe que las vías de señal que son mediadas por la familia PI3K desempeñan un papel central en una serie de procesos celulares, entre otros en la proliferación y la supervivencia, donde la des-regulación de esas vías es un factor causal en un amplio espectro de enfermedades cancerosas en el ser humano y en otras enfermedades (Katso y otros, *Annual Rev. Cell Dev. Biol.* 2001, 17: 615-617 y Foster y otros, *J. Cell Science.* 2003, U6: 3037-3040).

La PI3K de la clase I es un heterodímero que se compone de una subunidad p110 catalítica y de una subunidad reguladora, y la familia, en base a la pareja de regulación y a los mecanismos de regulación, se subdivide además en enzimas de la clase Ia y la clase Ib. Las enzimas de la clase Ia se componen de tres subunidades catalíticas diferentes (p110 α , p110 β , y p110 δ) que dimerizan con cinco subunidades regulatorias diferentes (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), donde todas las subunidades catalíticas pueden interactuar con todas las subunidades regulatorias, de manera que pueden obtenerse heterodímeros diferentes. Las PI3K de la clase Ia se activan por lo general en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento de los receptores tirosina quinasa mediante la interacción de la subunidad reguladora de los dominios SH2 con radicales específicos de fosfotirosina del receptor activado o proteínas adaptadoras, como IRS-1. Las pequeñas GTPasas (por ejemplo ras) participan igualmente en la activación de PI3K junto con la activación del receptor tirosina quinasa. Tanto p110 α como también p110 β participan de forma constitutiva en todos los tipos de células, mientras que la expresión p110 δ está limitada en gran medida a las poblaciones de leucocitos y a algunas células del epitelio. La única enzima de la clase Ib, por el contrario, se compone de una subunidad p110 γ catalítica que interactúa con una subunidad p101 reguladora. La enzima de la clase Ib se activa además a través de sistemas (GPCR) del receptor acoplado a la proteína G, y su expresión parece estar limitada a los leucocitos.

Entretanto se ha comprobado claramente que la enzima PI3K de la clase Ia contribuye a la tumorigénesis en una pluralidad de enfermedades cancerosas humanas, a saber, de forma directa o indirecta (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). La subunidad p110 α se encuentra amplificada por ejemplo en algunos tumores, como por ejemplo en los tumores de ovario (Shayesteh, y otros, *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102) y del cuello uterino (Ma y otros, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Recientemente, mutaciones de activación en p110 α (gen PIK3CA) fueron puestas en contacto con otros tumores diferentes, como por ejemplo tumores de colon, de mama y de pulmón (Samuels, y otros, *Science*, 2004, 304, 554). Las mutaciones emparentadas con el tumor en el caso de p85 α fueron identificadas igualmente en el caso de enfermedades cancerosas, como el cáncer de ovario y de colon (Philp y otros, *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Junto con los efectos directos, la activación de la PI3K de la clase Ia participa probablemente en eventos tumorígenos que se producen aguas arriba de las vías de señal, por ejemplo mediante la activación dependiente o independiente de ligandos de receptores tirosina quinasa, sistemas GPCR o integrinas (Vara y otros, *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Son ejemplos de vías de señal situadas aguas arriba la sobre-expresión del receptor tirosina quinasa Erb2 en una serie de tumores que conducen a la activación de vías mediadas por PI3K (Harari y otros, *Oncogene*, 2000, Jj), 6102-6114) y la sobre-expresión del oncógeno ras (Kauffmann-Zeh y otros, *Nature*, 1997, 385, 544-548). Asimismo, las PI3Ks de la clase Ia pueden contribuir de forma indirecta a las tumorigénesis que son causadas por diferentes eventos de señales situados aguas abajo. La pérdida funcional de la fosfatasa del supresor de tumores PTEN, la cual cataliza la transformación de PI(3,4,5) P_3 nuevamente en PI(4,5) P_2 , se asocia por ejemplo a un amplio grupo de tumores mediante la des-regulación de la producción de PI(3,4,5) P_3 mediada por PI3K (Simpson y Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41). Además, el aumento de los efectos de otros eventos de señal mediados por PI3K probablemente contribuye a una serie de enfermedades cancerosas, por ejemplo a través de la activación de AKT (Nicholson y Andeson, *Cellular Signaling*, 2002, 14, 381-395).

Junto con un rol en la mediación del efecto de señal de proliferación y de supervivencia en células tumorales, se ha comprobado que las enzimas PI3K de la clase Ia contribuyen también a la tumorigénesis, a saber, mediante su función en las células estromales asociadas a los tumores. Es conocido que el efecto de señal de PI3K desempeña un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células del endotelio en respuesta a factores proangiogénicos, como VEGF (Abid y otros, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Puesto que las enzimas PI3K de la clase Ia están involucradas también en la movilidad y la migración (Sawyer, *Expert Opinion investing. Drugs*, 2004, 13, 1-19), se estima que los inhibidores de PI3K son de utilidad terapéutica mediante la inhibición de la invasión de células tumorales y la metástasis.

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las quininas PI3 se considera por tanto deseable, constituyendo un objetivo de la presente invención.

Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención son inhibidores de las fosfoinositida-3-quininas (PI3Ks). Los compuestos acordes a la invención inhiben proteínas

quinasas, en particular PI3K, mTOR y ADN-PK. Además activan la translocación de Foxo3A. Si la enzima fosfoinositida -3-quinasa-(PI3K) es inhibida por un compuesto acorde a la invención, la PI3K no puede entonces ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos acordes a la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de la fórmula (I) son adecuados en especial como medicamentos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto y lesiones pulmonares.

De acuerdo con una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula I son inhibidores de una o de varias fosfoinositida -3-quinasa (PI3Ks), convenientemente de fosfoinositida -3-quinasa γ (PI3K γ), fosfoinositida -3-quinasa α (PI3K α), fosfoinositida -3-quinasa β (PI3K β), y/o fosfoinositida -3-quinasa δ (PI3K δ).

Los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad de las fosfoinositida -3-quinasa (PI3K), convenientemente de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K α). Por lo tanto, los compuestos acordes a la invención son adecuados también para el tratamiento de trastornos en los que intervienen las PI3Ks. El tratamiento comprende la modulación – en particular la inhibición o la regulación por disminución – de fosfoinositida -3-quinasa

Preferentemente, los compuestos acordes a la invención se utilizan para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de la esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, neumonía, trombosis o infección cerebral, así como inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del sistema nervioso central, ataque de apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares, como arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, mal funcionamiento de los miocitos cardíacos, presión arterial elevada o vasoconstricción.

De manera preferente, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias, como la esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, neumonía, trombosis o infección cerebral, así como inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis.

De manera preferente, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, entre otras como la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del sistema nervioso central, ataque de apoplejía o estados isquémicos.

De manera preferente, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, mal funcionamiento de los miocitos cardíacos, presión arterial elevada o vasoconstricción.

De manera preferente, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis después de un choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, ataque de apoplejía, estados isquémicos, isquemia-reperfusión, agregación plaquetaria, así como activación plaquetaria, atrofia o hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en el tejido canceroso, angiogénesis, metástasis por invasión, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y virales agudas y crónicas, sepsis, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias en el pulmón.

Puesto que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de la quinasa PI3, en particular los compuestos que inhiben la p13K α de forma selectiva o junto con una o con varias PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , éstos presentan una utilidad terapéutica en el tratamiento del cáncer.

De manera preferente, la invención hace referencia a un procedimiento para el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo al ser humano, donde el cáncer se selecciona de: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes óseo y de la tiroides.

De manera preferente, la invención hace referencia a un procedimiento para el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo al ser humano, donde el cáncer se selecciona de: leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia inmunobástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

De manera preferente, la invención hace referencia a un procedimiento para el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo al ser humano, donde el cáncer se selecciona del linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular. De manera preferente, la invención hace referencia a un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo en el ser humano, donde el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer del cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer oral, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer de testículos.

Asimismo, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes, y/o pueden utilizarse para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias oncológicas existentes.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para aislar e investigar la actividad o la expresión de la quinasa PI3. A su vez, dichos compuestos son apropiados en particular para la utilización en procedimientos diagnósticos para enfermedades asociadas a la actividad no regulada o alterada de la quinasa PI3.

Es posible demostrar que los compuestos acordes a la invención, en un modelo de tumor de xenotrasplante, presentan un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada de una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profilácticos o terapéuticos. El concepto "tratar o tratamiento", dentro de este contexto, hace referencia tanto a la prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. A través de la administración de los compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente se logra impedir la proliferación, por ejemplo para impedir el crecimiento de tumores, impedir el crecimiento de la metástasis, para reducir la restenosis que acompaña una cirugía cardiovascular, etc. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para tratar enfermedades permanentes a través de la estabilización o mejora de 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 hámsteres; 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.

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 combinado 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 inhibir la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células viables 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-diana, 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 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 organismo.

Para identificar una vía de transmisión de señal y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transmisión de señal fueron desarrollados modelos o sistemas de modelos adecuados por diferentes científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja y otros, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White y otros, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar diferentes grados en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos de interacción para modular las señales (por ejemplo Stephens y otros, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse también como reactivos para probar vías de transmisión de señales en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica bien conocida por el experto. En publicaciones científicas se describen sistemas genéricos de prueba para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo en Alessi y otros, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo en Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

- 5 Para identificar los inhibidores de quinasa se dispone de diferentes sistemas de ensayos. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo con FlashPlate, la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato se mide con YATP. Al presentarse un compuesto inhibitorio no se detecta ninguna señal radiactiva o una señal reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET /
- 10 Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) no radioactivos utilizan fosfo- anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC sólo une el sustrato fosforilado. Esa unión se detecta a través de quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross y otros, Biochem. J.).

15 ESTADO DEL ARTE

Otros inhibidores de PI3K se describen en las solicitudes WO 2009/046448 A1, WO 2008/157191 A2 y WO 2008/012326 A1. Derivados de imidazol(ona) se revelan en las solicitudes:

WO 2008/094556, WO 2005/105790, WO 2004/026859, WO 2003/035638 y WO 9638421.

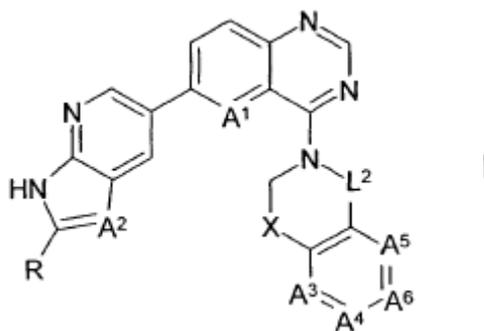
Derivados de pirazina y su utilización como inhibidores de PI3K se revelan en la solicitud WO 2007/023186 A1.

- 20 En la solicitud WO 2009/039140 A1 se describen piridopirimidinas como inhibidores de quinasa PI3.

En la solicitud WO 2008/127594 se revelan derivados de quinoxalina como inhibidores de PI3K.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



- 25 en donde

A¹ representa N o CR¹,

A² representa N o CR²,

A³, A⁴, A⁵, A⁶; respectivamente de forma independiente unos de otros, representan N o CR³,

- 30 X se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F y/o por Cl,

y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o grupos CH=CH,

o cicloalquileo con 3-7 átomos de C,

L² se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F y/o por Cl,

y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o grupos CH=CH,

5 o cicloalquileo con 3-7 átomos de C,

con la condición de que X y L² no pueden estar ausentes al mismo tiempo,

R representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o grupos CH=CH,

10 o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R¹ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o grupos CH=CH,

o

15 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R² representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o grupos CH=CH,

o

20 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o grupos CH=CH,

o

25 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH,

30 o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A representa alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

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

35 Como compuestos de la fórmula I se entienden 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), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros, así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden 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. La presente invención comprende naturalmente también los solvatos de las sales de los compuestos acordes a la invención. Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se

40

entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

5 Como derivados profármacos se entienden compuestos modificados de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según 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).

10 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:

15 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.

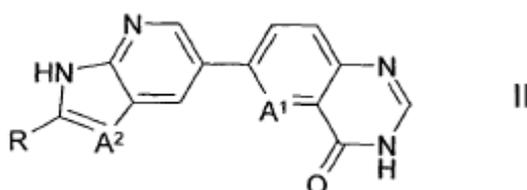
La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

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.

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

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, caracterizado porque

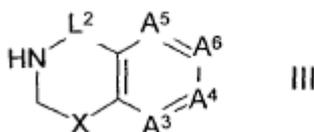
a) un compuesto de la fórmula II



25

en donde R, A¹ y A² representan lo indicado en la reivindicación 1,

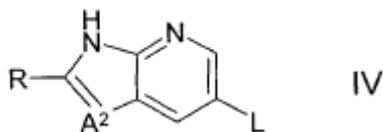
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde X, L², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ representan lo indicado en la reivindicación 1,

30 o

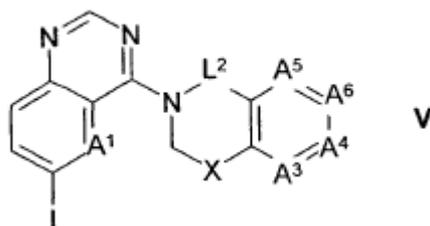
b) un compuesto de la fórmula IV



en donde R y A² representan lo indicado en la reivindicación 1, y

L representa un radical del ácido borónico o del éster de ácido borónico,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



5

en donde X, L², A¹, A³, A⁴, A⁵ y A⁶ representan lo indicado en la reivindicación 1,

y/o

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

10 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R, X, L² y A¹-A⁶ poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

15 A¹ representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A¹, de forma especialmente preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc, 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-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.

A¹, de forma especialmente preferente, representa 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.

20 A¹, de manera preferente, representa también alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde también uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por O. A¹, de manera preferente representa por tanto también metoxi, 2-hidroxietilo o 2- metoxietilo.

A representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3 ó 4 átomos de C.

Alquilo cíclico (cicloalquilo), de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

25 X preferentemente "se encuentra ausente" (un enlace) o representa alquilenno no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C (preferentemente metileno, etileno, propileno o butileno), y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, NH, CO o SO₂. De este modo, X representa por ejemplo CH₂O, OCH₂, CH₂CO o COCH₂.

L² preferentemente "se encuentra ausente" (un enlace) o representa alquilenno no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C (preferentemente metileno, etileno, propileno o butileno).

30 R, de manera preferente, representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C.

R, de manera especialmente preferente, representa H o metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec., butilo terc.

De manera preferente, R¹ representa H.

R², de forma preferente, representa H.

5 R³, de manera preferente, representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec., butilo terc, y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O. De este modo, R³ representa preferentemente también metoxi, 2-hidroxietilo o 2- metoxietilo.

Hal, de forma preferente, representa F, Cl o Br, pero también I, de forma especialmente preferente F o Cl.

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

15 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a li correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen la representación indicada en la fórmula I, sin embargo en donde

en la

A³, A⁴, A⁵, A⁶ representan CR³,

en lb

20 X se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C, y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, NH, CO o SO₂,

en lc

L² se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

en ld

R representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

25 en le

R¹ representa H,

en lf

R² representa H,

en lg

30 R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O,

en lh

A¹ representa N o CR¹,

A² representa N o CR²,

35 A³, A⁴, A⁵, A⁶ representan CR³,

X se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, NH, CO o SO₂,

L² se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

R representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

R¹ representa H,

5 R² representa H,

R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O,

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

10 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 ejemplo 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 reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

15 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III por lo general son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

20 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

25 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-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, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona 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. Se
30 consideran especialmente preferentes el acetonitrilo y/o DMF.

Preferentemente, la reacción tiene lugar mediante la adición de benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato (BOP) y una base orgánica, preferentemente 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen además al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.

35 La reacción se efectúa bajo condiciones como las conocidas por el experto para una reacción de Suzuki.

Los compuestos iniciales de las fórmulas IV y V son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula IV, de manera preferente, L representa



La reacción se efectúa bajo las condiciones estándar de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

5 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-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, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido
10 (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Se consideran especialmente preferentes el etanol, el tolueno y el dimetoxietano.

Los compuestos de la fórmula I, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales.

15 Las sustancias iniciales consideradas como preferentes son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, preferentemente aquellas que, en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N, portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH y/o NH₂ contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo triisopropilsililo). Los grupos de protección de sililo se disocian preferentemente en presencia de iones de fluoruro bajo condiciones estándar.

20 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloro acético o ácidos sulfónicos como benceno o ácido p-toluensulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados,
25 preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, ésteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las
30 temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

35 Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente
40 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

45 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 aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen 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
50 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 ejemplo 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
55 de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición

ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, 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 aceptables 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, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, 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 aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, 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 poseen 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, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Se consideran como especialmente preferentes el hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida 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 al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de 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 aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletilendiamina, 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 se pone 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 al poner en contacto la forma de la 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.

5 Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables 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 trihidrocloruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

10 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse 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, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del componente activo puede también otorgar a este componente activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el organismo.

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, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de componente activo 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 administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. Se consideran 25 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 un componente activo. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas 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 producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo el componente activo con el o los vehículos o adyuvantes.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo 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.

40 De este modo, en el caso de una administración 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 aceptable, 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 ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

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

50 Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes 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 ejemplo goma arábica, 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 55

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 disgregante 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 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 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 vehículo inerte de flujo libre y ser entonces pensados 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.

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 ejemplo, 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.

Las formulaciones de las unidades de dosis para administración 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.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos 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.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales 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 vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo 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 polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxi pirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

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, el componente activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

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

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 pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, el componente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, el componente activo puede ser formulado 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 vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

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 administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas 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.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas 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.

- 15 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.

- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas 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 deshidratado 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.

- 25 Se entiende 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 administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

- 30 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 administración 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 (del mamífero) 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 administrada 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.

- 45 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

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

y

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

5 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 de enfermedades.

10 La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I para la utilización en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto y lesiones pulmonares.

15 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto y lesiones pulmonares.

20 Preferentemente, los compuestos acordes a la invención se utilizan para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de la esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, neumonía, trombosis o infección cerebral, así como inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del sistema nervioso central, ataque de apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares, como arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, mal funcionamiento de los miocitos cardíacos, presión arterial elevada o vasoconstricción.

25 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias, como la esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, neumonía, trombosis o infección cerebral, así como inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis.

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, entre otras como la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del sistema nervioso central, ataque de apoplejía o estados isquémicos.

35 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, como arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, mal funcionamiento de los miocitos cardíacos, presión arterial elevada o vasoconstricción

40 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis después de un choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, ataque de apoplejía, estados isquémicos, isquemia-reperusión, agregación plaquetaria, así como activación plaquetaria, atrofia o hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en el tejido canceroso, angiogénesis, metástasis por invasión, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y virales agudas y crónicas, sepsis, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias en el pulmón. La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluyendo el ser humano, donde el cáncer se selecciona del grupo de: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, endodimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes óseo y de la tiroides.

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluyendo el ser humano, donde el cáncer se selecciona del grupo de: leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia inmunobástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluyendo el ser humano, donde el cáncer se selecciona del linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular. De manera preferente, la invención hace referencia a un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo en el ser humano, donde el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer del cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer oral, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer de testículos.

Asimismo, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes, y/o pueden utilizarse para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias oncológicas existentes.

Se encuentra comprendida además la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento en el caso de un mamífero, donde se 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.

Los compuestos descritos de la fórmula I pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, inclusive con agentes anticancerígenos. Dentro del contexto de la invención, el término "agente anticancerígeno" hace referencia a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer a los fines de tratar dicha enfermedad.

El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede aplicarse como una terapia exclusiva o, de forma adicional con respecto al compuesto acorde a la invención, puede comprender una operación convencional, terapia de radiación o quimioterapia.

Una quimioterapia de esta clase puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes nocivos antiproliferativos/antineoplásticos/DNA y combinaciones de los mismos, como se utiliza en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluorpirimidina, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antracilinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo vinca alcaloides, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como Taxol y Taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido retinoico 13-cis y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como la finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, donde por ejemplo los inhibidores de esta clase comprenden anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR,

como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolino propoxi)quinazolina-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

- 5 (v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los descritos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);
- 10 (vi) agentes que producen un daño vascular, como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- 15 (viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 ó BRCA2 modificado, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), como aquellas que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 20 (ix) estrategias de inmunoterapia, que comprenden por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina, y estrategias que emplean anticuerpos antiidiotípicos.
- 25

Se consideran preferentes, pero no de forma exclusiva, los medicamentos de la siguiente tabla 1, combinados con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de Estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

Tabla 1		
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluoruracilo Floxuridina 2-clordesoxiadenosina 6-mercaptapurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10- Hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiomicina Cianomorfolino- doxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxano) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Tabla 1		
Agentes antimetabólicos	<p>Paclitaxel</p> <p>Docetaxel Colquicina</p> <p>Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF)</p> <p>RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly)</p> <p>Vinflunina (Fabre)</p> <p>Auristatina PE (hormona Teikoku)</p> <p>BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS)</p> <p>Taxoprexina (Protarga)</p>	<p>SB 408075 (GlaxoSmithKline)</p> <p>E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS)</p> <p>Isohomohalichondrina-B (PharmaMar)</p> <p>ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma)</p> <p>Azaepotilona B (BMS)</p> <p>BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)</p>
Inhibidores de aromatasa	<p>Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan</p>	<p>Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)</p>
Inhibidores de síntesis de timidilato	<p>Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)</p>	<p>Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)</p>
Antagonistas de ADN	<p>Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)</p>	<p>Mafosfamida (Baxter International)</p> <p>Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)</p>

Tabla 1		
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar- (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depspéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metalproteínasa Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/Antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferona Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna - adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna - Melanoma (CTL Immuno)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) Beta-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

	p21-Vacuna –RAS (GemVax)	
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Etinilestradiol Clortrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona- caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Pd- bacteriofeoforbido (Yeda) Lutecio texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi- Synthelabo) BCX-1777 Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A)

	CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech)
	G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Apton)	Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech)
	SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)	PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat)
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminógeno, Wilex)	TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	Doranidazol promotor de apoptosis, Pola)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK-286 (inhibidor de glutatión-S transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)

	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
--	--	--

Un tratamiento en común de esta clase puede lograrse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. En los productos combinados de esta clase se emplean los compuestos acordes a la invención.

5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos fueron analizados en los ensayos que se indican a continuación, donde se comprobó que éstos poseen un efecto inhibitorio de la quinasa. Otros ensayos se conocen ya por publicaciones y el experto puede realizarlos de forma sencilla (véase por ejemplo Dhanabal y otros, Cancer Res. 59:189-197; Xin y otros, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y otros, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y otros, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone y otros, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y otros, In Vitro 18:538-549).

Descripción del método para probar de forma celular los inhibidores de PI3K

Como medida para la actividad celular de PI3K se utiliza la fosforilación, dependiente de PI3K, de PKB en serina 473. El ensayo celular para la determinación del nivel de P-S473-PKB se realiza como ensayo Luminex en el formato de 96 pocillos en células PC3. Debido a una mutación PTEN, las células PC3 presentan una fosforilación constitutiva de PKB. Las 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-S473-PKB, así como de un anticuerpo secundario marcado con PE específico de la clase. La comprobación de PS473-PKB se efectúa a través de la medición en un aparato Luminex 100 mediante la determinación de 100 casos por cavidad en 60 segundos de tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan de todas las otras cargas las señales obtenidas de células que fueron tratadas con 3 µM de wortmanina. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en S473 se utilizan las señales de células que fueron tratadas sólo con el disolvente (0,3% DMSO). Los valores de las cargas tratadas con sustancia de prueba se calculan como porcentaje del control y los valores IC50 se determinan mediante RS1.

Descripción del método para probar inhibidores de ADN-PK

El ensayo de quinasa se realiza en placas de microtitulación FlashPlates® de 348 pocillos, recubiertas con estreptavidina. En un pocillo que contiene 500 ng de ADN de timo bovino, 0,1 µCi de 33P-ATP y 1,8 % de DMSO, se incuban 1,5 µg del complejo de proteína de ADN-PK y 100 mg de sustrato biotinilado, por ejemplo PESQEFADLWKK biotina-NH2 ("biotin-DNA-PK-peptide") en un volumen total de 36,5 µL (34,25 mM Hepes/KOH, 7,85 mM Tris-HCl, 68,5 mM KCl, 5 µM ATP, 6,85 mM MgCl2, 0,5 mM EDTA, 0,14 mM EGTA, 0,69 mM DTT, pH 7,4), con o sin sustancia de prueba, durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene a través de la adición de 50 µL/pocillo 200 mM EDTA Después de 30 minutos de incubación los líquidos se retiran a temperatura ambiente. Cada pocillo es lavado tres veces con 100 µL de solución de NaCl al 0,9 %. La reacción no específica (blanco) se determina con un inhibidor propietario de quinasa (10 µM). La radiactividad se mide mediante un topcount. Los valores IC50 se calculan en RS1. Bibliografía: Molecular Cancer Therapeutics 2003, 1257-1264; DNA-

dependent protein kinase inhibitors as drug candidates for the treatment of cancer; A. Kashishian, H. Douangpanya, D. Clark, S. T. Schlachter, C. Todd Eary, J. G. Schiro, H. Huang, L. E. Burgess, E. A. Kesicki, y J. Halbrook.

5 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

10 Espectrometría de masas (MS): EI (choque de electrones- ionización) M⁺
 FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺
 ESI (ionización por electroespray) (M+H)⁺
 APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) (M+H)⁺.

Abreviaturas:

M - mol/L
 15 min. - minuto/s
 h - hora/s
 THF - tetrahidrofurano
 Me - metil
 MTBE - terc.-butil-metil-éter
 20 DMF - N,N-dimetilformamida
 EtOAc - acetato de etilo
 HOAc - ácido acético
 PE - petroleter
 Et₂O - dietil éter
 25 NBS - N-bromosuccinimida
 MeOH - metanol
 EtOH - etanol
 TFA - ácido trifluoroacético
 Tf - triflato (-SO₂-CF₃)
 30 TMS - trimetilsililo
 HCl conc. - ácido clorhídrico concentrado
 Cy - ciclohexilo

35 **Condiciones experimentales generales:** Todos los trabajos con sustancias sensibles a la luz o a la humedad se realizan bajo atmósfera de argón o de nitrógeno. Todos los reactivos y disolventes que se adquieren a través del comercio se utilizan sin una purificación adicional, a menos que se indique otra cosa.

Cromatografía de capa fina (DC): Placas fijas Merck DC, gel de sílice 60 F-254 (vidrio o aluminio). La detección tiene lugar en UV, con I₂ y/o con solución etanólica de fosfomolibdato al 5%, con un calentamiento subsiguiente mediante sopladores de aire caliente.

5 **Cromatografía de columnas:** Fase estacionaria gel de sílice Merck 60, 63-200 µm o gel de sílice Merck 60, 40-63 µm.

Microondas (MW): Emrys™ Optimizer EXP de la empresa Personal Chemistry

Puntos de fusión (Smp.): La determinación del punto de fusión se efectúa con un aparato de la empresa Büchi, Melting Point B-5459. Todos los puntos de fusión indicados no están corregidos.

10 **Espectroscopía de resonancia nuclear (NMR):** El registro de los espectros ¹H y ¹³C-NMR se realiza en dispositivos NMR 300, 400 y 500 MHz de la empresa Bruker. Los desplazamientos químicos δ se indican en ppm, las constantes de acoplamiento en Hz.

RP-HPLC con detección UV y MS (LC-MS):

15 t_R - tiempo de retención; TIC - Total Ion Count, [MH]⁺ como valores m/z; dispositivo - Agilent 1100 Series (detector DAD y MS) con detector ELS Sedex 75 de la empresa ERC; fuente de iones - electroespray (modo positivo); escaneo - 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación - 60 V; temperatura del gas- 300°C; DAD - 220 nm; tasa de flujo - 2.4 mL/min, un fragmento reduce la tasa de flujo después del DAD para la detección MS a 0,75mL/min.; columna - Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; disolvente - LiChrosolv (Merck KGaA); fase móvil A - H₂O (0,01% TFA); fase móvil B - acetonitrilo (0,01% TFA); gradiente - en 2,6 min de 96% A a 100% B; después por 0,7 min 100% B.

Condiciones HPLC N:

20 N: gradiente 5,5 min; flujo: 2,75 ml/min de 90:10

después de - 0:100 H₂O/ACN

agua + TFA (0,01 % vol.); acetonitrilo+ TFA (0,01%Vol.)

Columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4.6

Longitud de onda : 220nm

25 LCMS método polar:

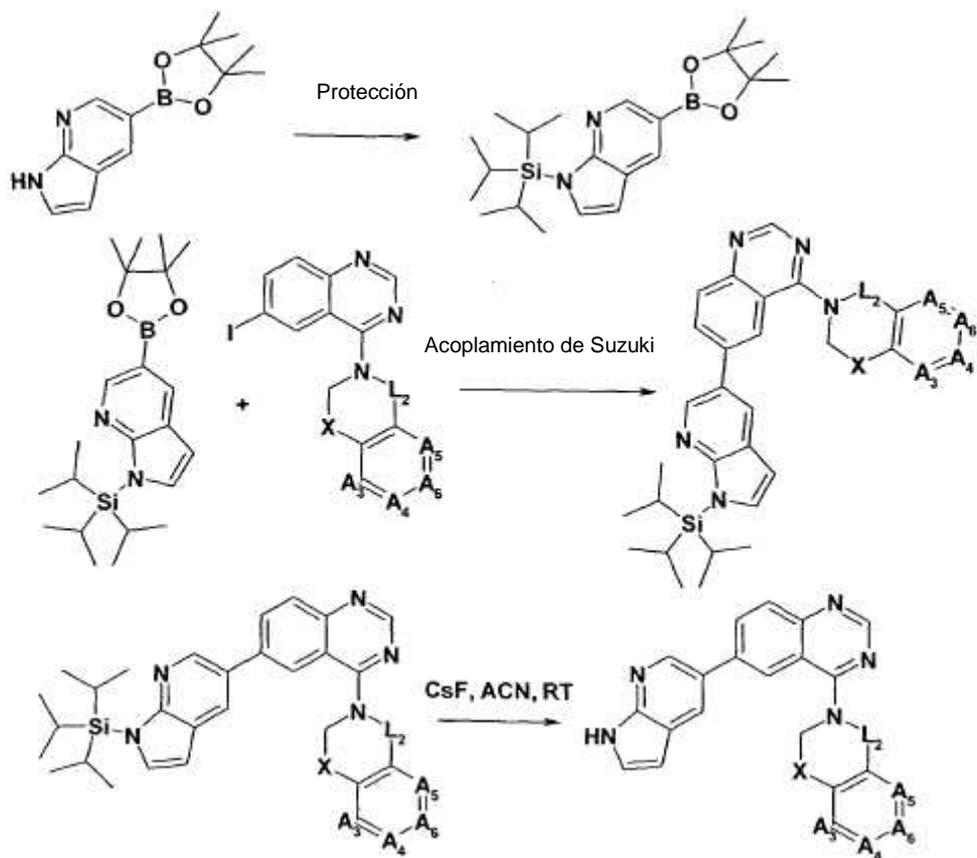
Dispositivo Agilent 1200 Series

Columna: Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm

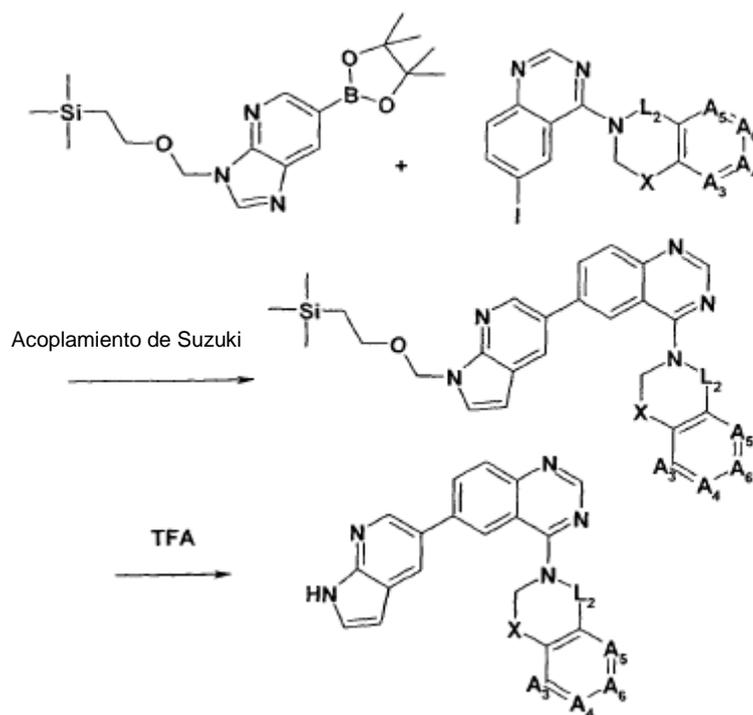
LCMS polar.m, 2,4 ml/min, 220 nm, tampón químico A 0,05 % HCOOH/H₂O,

Tampón químico B 0,04 % HCOOH/acetonitrilo, 0,0 - 3,0 min 5% - 100% B, 3,0 - 3,5 min tampón químico B.

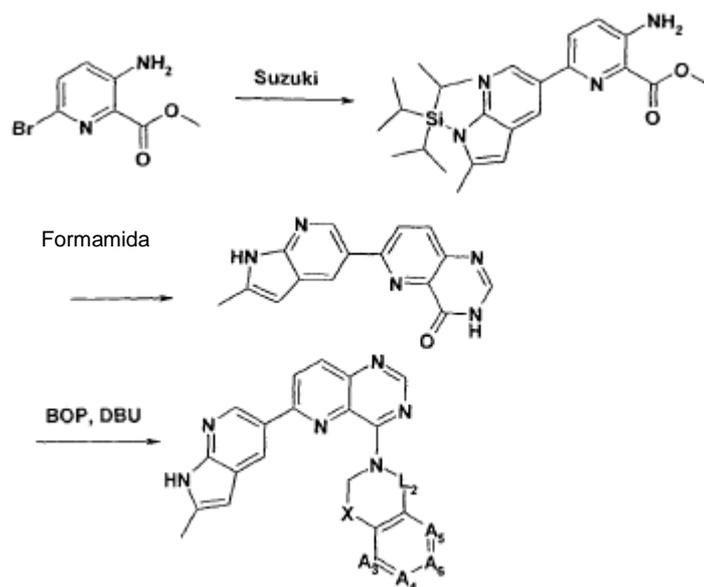
30 Secuencia de síntesis 1: ("A1", "A2", "A3")



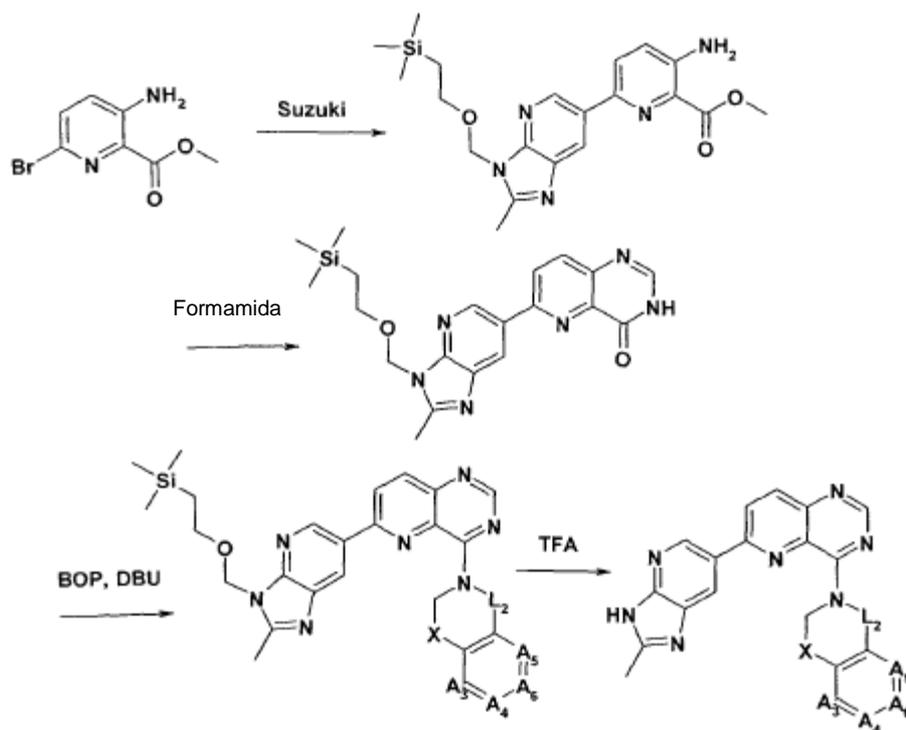
Secuencia de síntesis 2: ("A4", "A5" "A11" "A12" "A13")



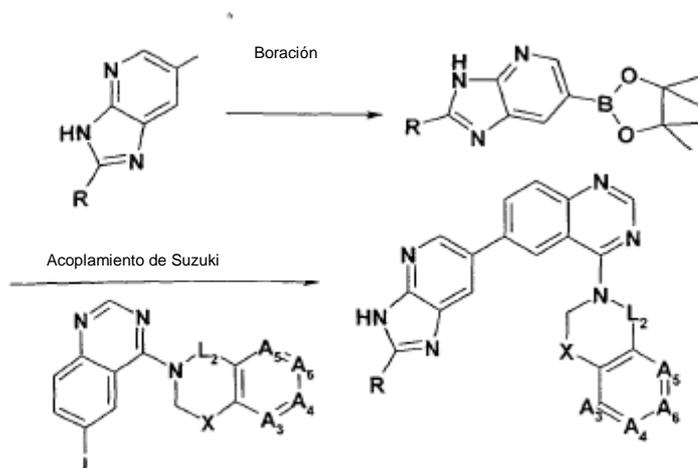
Secuencia de síntesis 3: ("A6" "A7")



Secuencia de síntesis 4: ("A8", "A9")



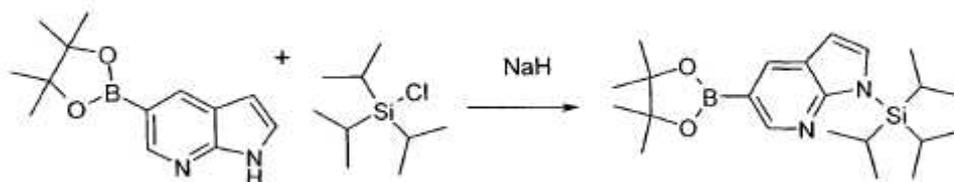
5 Secuencia de síntesis 5: ("A10")



Ejemplo 1

Producción de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina ("A1")

1.1 Producción de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



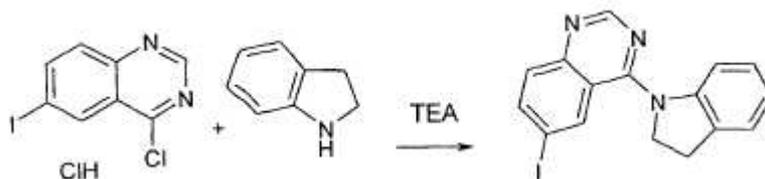
5

En un matraz, 3,00 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se suspenden en 40mL de tetrahidrofurano. Bajo refrigeración con hielo se agregan a modo de porciones 0,73 g de hidruro de sodio (60% en aceite de parafina). A continuación, aproximadamente a 25°C, se agregan a modo de goteo 3,94 mL de clortriisopropilsilano y bajo nitrógeno se calienta a 40°C (temperatura del baño), hasta que el éster del ácido borónico haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 5 horas). El hidruro de sodio excedente se inactiva con 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio. El disolvente se separa en vacío. El residuo se diluye aproximadamente con 50 mL de agua y se extrae tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se purifican mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 15 min.). Se obtienen 4,55 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 92%, contenido 92%); MS-FAB ($M+H^+$) = 401,2; R_f (método no polar): 3,61 minutos.

10

15

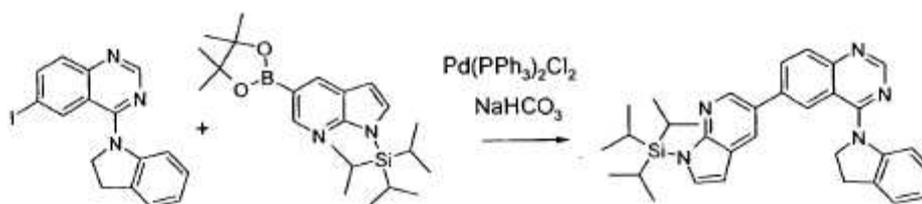
1.2 Producción de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-yodo-quinazolina



20

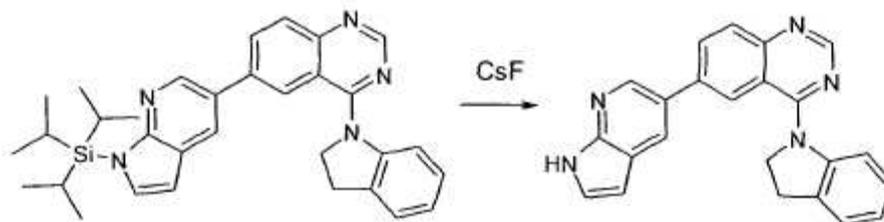
En un matraz, 0,60 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,31 mL de 2,3-dihidro-1H-indol y 0,50 mL de trietilamina en 5,00 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la quinazolina haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-20% en 16 minutos). Se obtienen 0,60 g de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-yodo-quinazolina como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 85%, contenido 97%); MS-FAB ($M+H^+$) = 373,8; R_f (método polar): 2,21 minutos.

1.3 Producción de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina



5 En un matraz, 0,20 g de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-yodo-quinazolina, 0,21 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 0,13 g de bicarbonato de sodio y 0,07 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 5,00 mL de dioxano y 0,50 mL de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 5 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 16 min). Se obtienen 0,20 g de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin- 5-il)-quinazolina como polvo de color blanco (rendimiento 71 %, contenido 10 99%); EI-MS (M+H⁺) = 519,2.

1.4 Producción de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina ("A1")



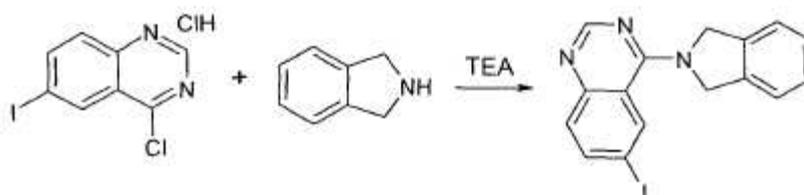
15 En un matraz, 0,19 g de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1-triisopropil-silanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5- il)-quinazolina y 0,08 g de fluoruro de cesio en 1 mL de acetonitrilo se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). Desde la solución de la reacción resulta un precipitado. Este es separado por filtración, lavado nuevamente con agua y secado. Se obtienen 0,04 g de 4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 31%, contenido 97%); MS-FAB (M+H⁺) = 363,9; R_f (método polar): 1,71 minutos;

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.76 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 2.1, 1H), 8.32 (dd, J = 13.7, 1.9, 2H), 8.27 (dd, J = 8.7, 1.9, 1 H), 7.98 (d, J = 8.7, 1H), 7.54 (d, J = 3.2, 1 H), 7.49 (d, J = 8.0, 1 H), 7.35 (d, J = 7.2, 1 H), 7.17 (t, J = 7.6, 1 H), 7.01 (t, J = 7.3, 1 H), 6.52 (d, J = 3.3, 1 H), 4.56 (t, J = 8.0, 2H), 3.22 (t, J = 7.9, 2H).

Ejemplo 2

Producción de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina ("A2")

2.1 Producción de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-yodo-quinazolina



25 En un matraz, 0,50 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,27 g de 2,3-dihidro-1H-isoindol y 0,42 mL de trietilamina en 4 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la quinazolina haya reaccionado casi por completo (control HPLC, aproximadamente 3 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo.

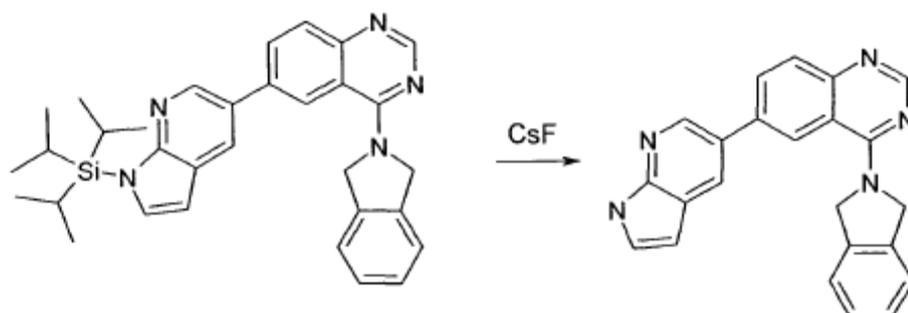
El residuo se suspende en EE. La sustancia sólida no disuelta es separada por filtración, lavada nuevamente con agua y secada. Se obtienen 0,56 g de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-yodo-quinazolina como sustancia sólida de tono levemente amarillento (rendimiento 93%, contenido 94%); MS-FAB ($M+H^+$) = 373,8; R_f (método polar): 1,73 minutos. Ésta se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

5 2.2 Producción de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina



10 En un matraz, 0,25 g de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-yodo-quinazolina, 0,32 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 0,16 g de bicarbonato de sodio y 0,09 g de $PdCl_2(PPh_3)_2$ en 5,00 mL de dioxano y 0,50 mL de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que el yoduro haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 8 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 30min). Se obtienen 0,12 g de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina como sustancia sólida de color levemente beige (rendimiento 33%, contenido 95%); MS-FAB ($M+H^+$) = 520,0; R_f (método polar): 2,77 minutos.

15 2.3 Producción de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina



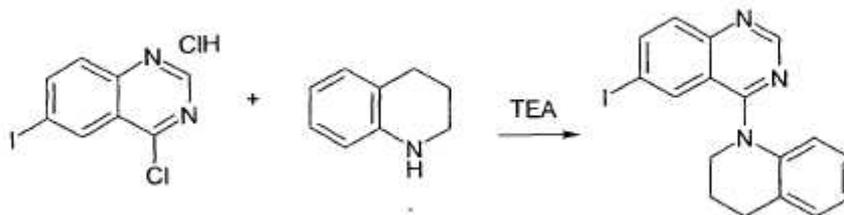
20 En un matraz, 0,12 g de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin- 5-il)-quinazolina y 0,05 g de fluoruro de cesio en 1 mL de acetonitrilo se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). Desde la solución de la reacción resulta un precipitado. Éste es separado por filtración, lavado nuevamente con agua y secado. Se obtienen 0,08 g de 4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina ("A2") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 95%, contenido 96%); MS-FAB ($M+H^+$) = 363,8; R_f (método polar): 1,63 minutos;

25 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.76 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 2.2, 2H), 8.56 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 2.0, 1 H), 8.17 (dd, J = 8.6, 1.8, 1 H), 7.87 (d, J = 8.6, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1 H), 7.51 (dd, J = 5.4, 3.2, 2H), 7.36 (dd, J = 5.6, 3.1, 2H), 6.57 (dd, J = 3.4, 1.8, 1H), 5.48 (d, J = 33.1, 2H), 1.04 (d, J = 2.6, 2H).

Ejemplo 3

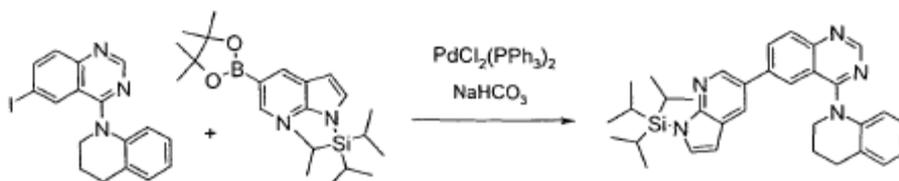
Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina ("A3")

3.1 Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina



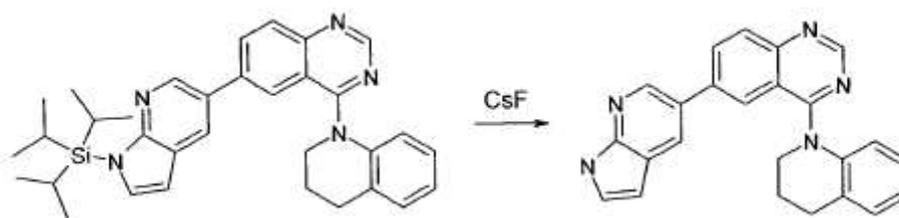
- 5 En un matraz, 0,50 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,30 g de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y 0,40 mL de trietilamina en 4 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la quinazolina haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 16 minutos). Se obtienen 0,27 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina como sustancia sólida de color amarillo (rendimiento 43%, contenido 96%); MS-FAB (M+H⁺) = 387,8; R_f (método polar): 2,43 minutos.

3.2 Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina



- 10 En un matraz, 0,25 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina, 0,31 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 0,16 g de bicarbonato de sodio y 90 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ en 5,00 mL de dioxano y 0,50 mL de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 18 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 16 minutos). Se obtienen 0,20 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina como aceite de color amarillento (rendimiento 50%, contenido 83%). Ésta se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

3.3 Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina



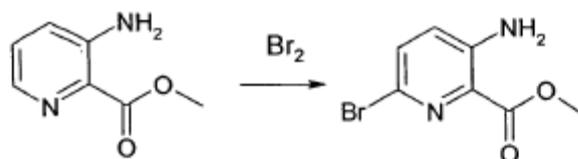
- 20 En un matraz, 0,20 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina y 0,08 g de fluoruro de cesio en 1 mL de acetonitrilo y 1 mL de diclorometano se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). Desde la solución de la reacción resulta un precipitado. Éste es separado por filtración, lavado nuevamente con agua y secado. Se obtienen 0,02 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina ("A3") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 13%, contenido 95%); MS-FAB (M+H⁺) = 377,9; R_f (método polar): 1,79 minutos;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.70 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.0, 1 H), 8.11 (d, J = 2.1, 1 H), 7.94 (d, J = 8.7, 1 H), 7.87 (d, J = 2.0, 1H), 7.58 (d, J = 1.9, 1 H), 7.54 - 7.48 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 7.0, 1 H), 7.14 (t, J = 7.0, 1H), 7.07 (t, J = 7.5, 1H), 6.77 (d, J = 7.9, 1H), 6.44 (dd, J = 3.3, 1.8, 1 H), 4.05 (t, J = 6.5, 2H), 2.89 (t, J = 6.5, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H).

30 Ejemplo 4

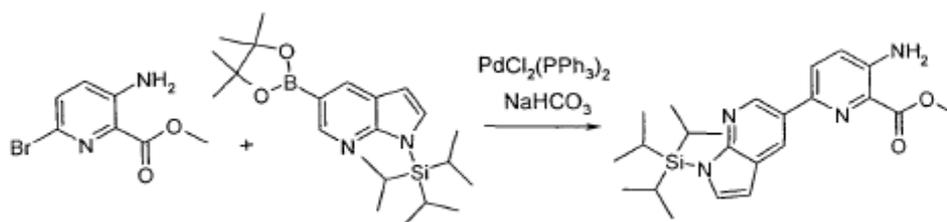
Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A6")

4.1 Producción de 3-amino-6-bromo-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico



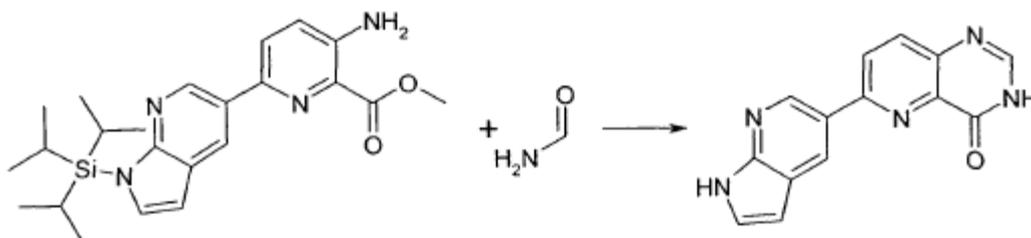
En un matraz, 20 g de 3-amino-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico se suspenden en 120 mL de agua. Después de agregar 100 mL de ácido sulfúrico (2 mol/L) se enfría a 0°C, se agregan a modo de goteo 6,73 mL de bromo y se agita a 25°C hasta que el ácido haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 24 horas). Desde la solución de la reacción resulta un precipitado. Éste se separa por filtración, se disuelve en EE, se lava con solución de sulfato de sodio, la fase orgánica se seca y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 30 minutos). Se obtienen 15 g de 3-amino-6-bromo-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico como sustancia sólida de color pardo rojizo (rendimiento 50%, contenido 98%); MS-FAB (M+H⁺) = 232,9; R_f (método polar): 1,518 minutos.

4.2 Producción de 3-amino-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico



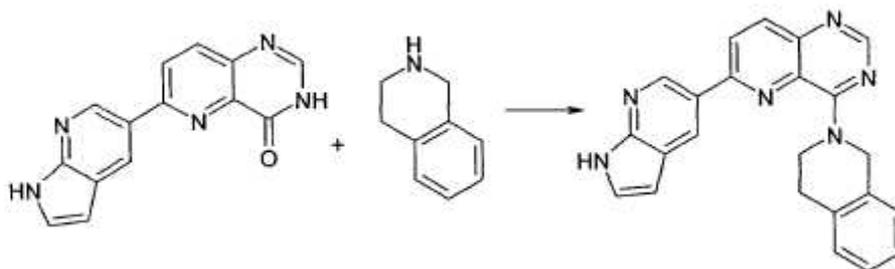
En un matraz, 7,50 g de 3-amino-6-bromo-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico, 12,10 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 8,18 g de bicarbonato de sodio y 2,27 g de PdCl₂(PPh₃)₂ en 90 mL de dioxano y 15 mL de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 7 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 25 min). Se obtienen 8,40 g de 3-amino-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 56%, contenido 92%); MS-FAB (M+H⁺) = 425,2; R_f (método Esi1rod): 3,10 minutos.

4.3 Producción de 6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona



En un matraz, 3,80 g de 3-amino-6-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il)-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico en 60mL de formamida bajo nitrógeno se calientan a 120°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 52 horas). La solución de reacción enfriada se coloca en 50 mL de agua, donde resulta un precipitado. Éste es succionado y secado. Se obtienen 2,00 g de 6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3H-pirido[3,2-d]pirimidin- 4-ona como sustancia sólida de color naranja (rendimiento 83%, contenido 98%); MS-FAB (M+H⁺) = 264,1; R_f (método polar): 1,28 minutos. Ésta se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

4.4 Producción de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina



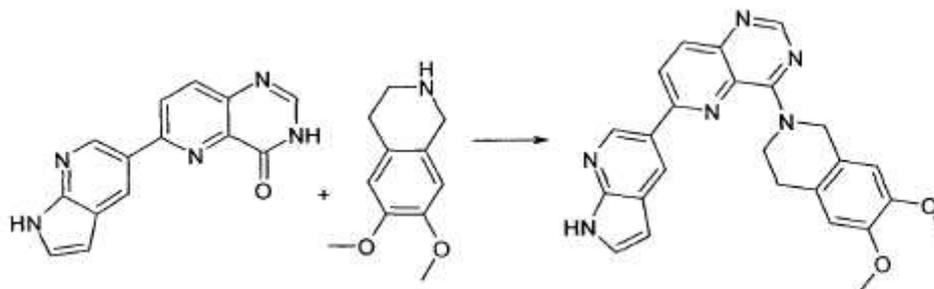
En un matraz, 0,20 g de 6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3H-pirido-[3,2-d]pirimidin-4-ona y 139 mL de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se suspenden en 10 mL de acetonitrilo y 1 mL de dimetilformamida. A continuación se agregan 0,65 g de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato, 255 μ L de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y bajo nitrógeno se calienta a 60°C, hasta que la reacción se haya desarrollado por completo (control HPLC, aproximadamente 5 horas). Desde la solución de la reacción resulta un precipitado. Éste es separado por filtración, lavado nuevamente con agua y secado. Se obtienen 0,20 g de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A6") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 65%, contenido 94%); MS-FAB ($M+H^+$) = 379,1; R_f (método polar): 1,86 minutos;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.87 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.0, 1 H), 8.75 (d, J = 1.8, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 8.9, 1 H), 8.20 (d, J = 8.9, 1 H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 3.3, 1.7, 1H), 4.69 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.07 (s, 1 H).

Ejemplo 5

Producción de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A7")

Producción de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina



En un matraz, 0,20 g de 6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3H-pirido-[3,2-d]pirimidin-4-ona y 0,22g de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se suspenden en 10 mL de acetonitrilo y 1 mL de dimetilformamida. A continuación se agregan 0,65 g de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato, 255 μ L de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y bajo nitrógeno se calienta a 60°C, hasta que la reacción se haya desarrollado por completo (control HPLC, aproximadamente 5 horas). Desde la solución de reacción resulta un precipitado. Éste es separado por filtración, lavado nuevamente con agua y secado. Se obtienen 0,17 g de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A7") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 50%, contenido 97%); MS-FAB ($M+H^+$) = 439; R_f (método polar): 1,68 minutos;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.87 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.9, 1H), 8.75 (d, J = 1.7, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 8.9, 1 H), 8.19 (d, J = 8.8, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.3, 1.8, 1 H), 3.75 (d, J = 6.8, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.66(dd, J = 26.0, 24.3, 2H).

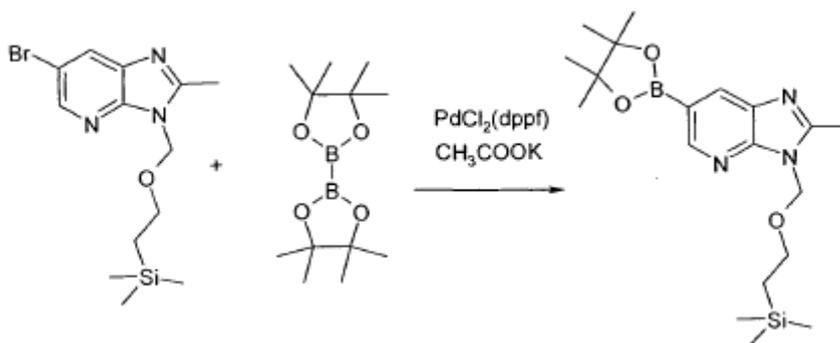
Ejemplo 6

Producción de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A4")

6.1 Producción de 6-bromo-2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1 H-imidazo[4,5-b]piridina

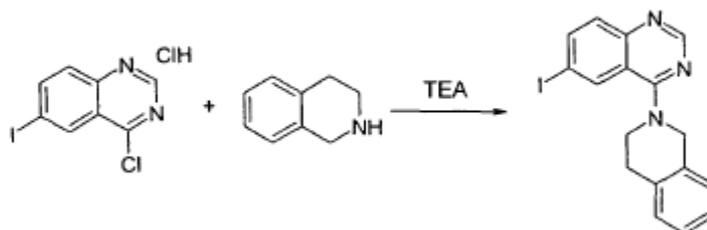
En un matraz se colocan 8,00 g de 6-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina en 275 ml de tetrahidrofurano. Bajo refrigeración con hielo se agregan a modo de porciones 1,66 g de hidruro de sodio (60% en aceite de parafina). A continuación, aproximadamente a -30°C, se agregan a modo de goteo 7,00 mL de 2-trimetilsililetoximetilcloruro y se agita bajo nitrógeno a 25°C, hasta que la piridina haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 4 horas). La solución de reacción enfriada se coloca en aproximadamente 200 ml de agua y se extrae tres veces con EE. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se purifican mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 34 minutos). Se obtienen 5,30 g de 6-bromo-2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 40%, contenido 99%); MS-FAB (M+H⁺) = 343,1; R_f (método polar): 2,59 minutos.

10 6.2 Producción de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



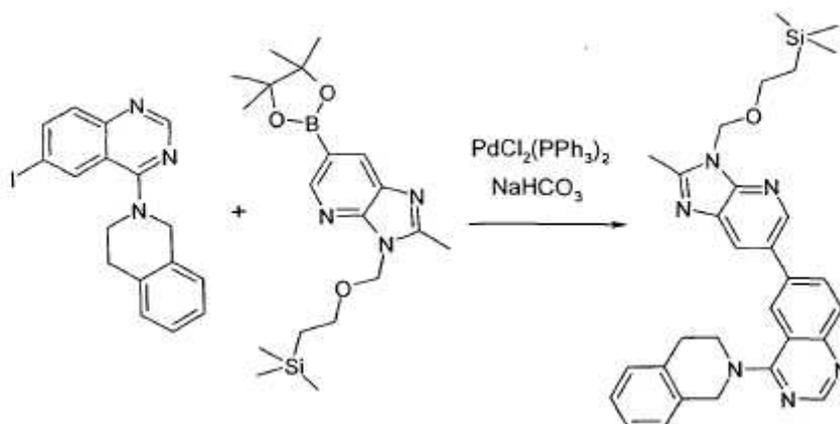
En un matraz, 4,00 g de 6-bromo-2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 4,45 g bis(pinacolato)diboro, 3,44 g de acetato de potasio y 1,71 g de PdCl₂(dppf) en 35 mL de sulfóxido de dimetilo se calientan a 90°C bajo nitrógeno, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 2 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante filtración en columnas (eluyente : EE). Se obtienen 3,40 g de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como sustancia sólida de color marrón oscuro (rendimiento 68%, contenido 92%); MS-FAB (M+H⁺) = 390,2; R_f (método polar): 2,69 minutos. Ésta se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

6.3 Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-yodo-quinazolina



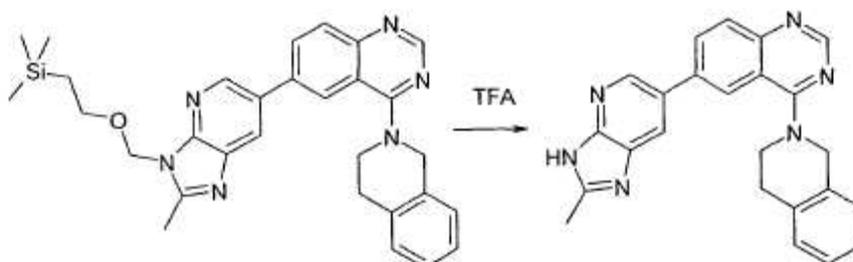
En un matraz, 0,75 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,45 g de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 0,63 mL de trietilamina en 6,0 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la quinazolina haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 3 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 10-100% en 20 minutos). Se obtienen 0,87 g de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-yodo-quinazolina como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 90%, contenido 92%); MS-FAB (M+H⁺) = 388,0; R_f (método polar): 1,84 minutos.

30 6.4 Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina



5 En un matraz, 0,87 g de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-yodo-quinazolina, 0,96 g de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 0,52 g de bicarbonato de sodio y 0,29 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 17 ml de dioxano y 2 ml de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 3 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-30% en 20 minutos). Se obtienen 0,85 g de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina como polvo de color blanco (rendimiento 60%, contenido 86%); MS-FAB (M+H⁺) = 523,2; R_f (método polar): 2,12 minutos.

10 6.5 Producción de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina



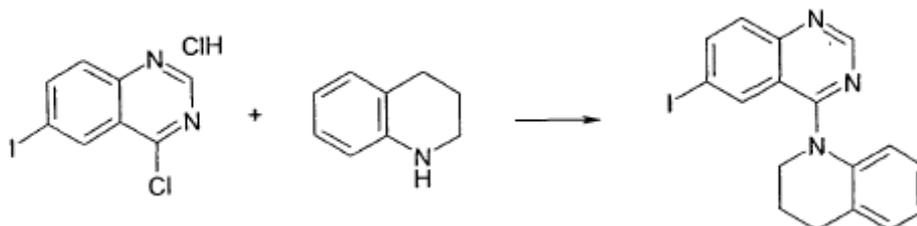
15 En un matraz, 0,70 g de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)- 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina y 825 µL de ácido trifluoracético en 8 mL de diclorometano se agita a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 120 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con diclorometano y se lava con solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-30% en 13 minutos). Se obtienen 0,19 g de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A4") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 36%, contenido 97%); MS-FAB (M+H⁺) = 393,1; R_f (método polar): 1,39 minutos;

20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.8, 2H), 8.22 (dd, J = 8.7, 1.9, 2H), 7.91 (d, J = 8.7, 1 H), 7.36 - 7.18 (m, 4H), 5.75 (s, 1 H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (t, J = 5.8, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

Ejemplo 7

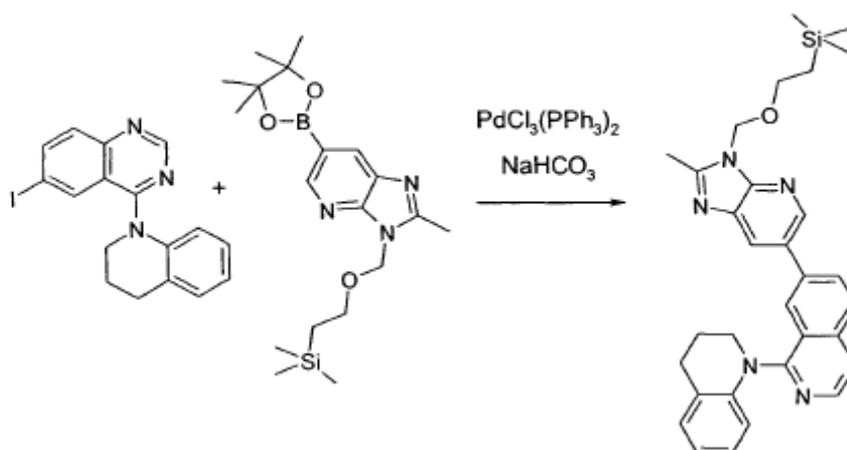
Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A5")

7.1 Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-yodo-quinazolina



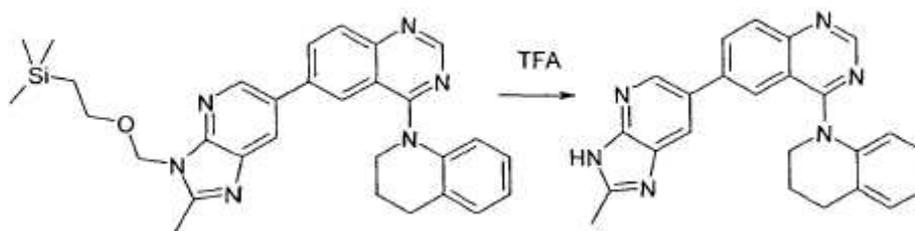
5 En un matraz, 1,30 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 1,50 ml de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina en 10 mL de dioxano se calientan a 110°C, hasta que la quinazolina haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 3 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con ácido cítrico al 5 % en peso. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 0-100% en 18 minutos). Se obtienen 1,27 g de 4-(3,4-dihidro-2- H-quinolin-1-il)-6-yodo-quinazolina como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 81%, contenido 99%); MS-FAB (M+H⁺) = 388,0; R_f (método polar): 2,89 minutos.

10 7.2 Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5- b]piridin-6-il]-quinazolina



15 En un matraz, 0,25 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-yodo-quinazolina, 0,30 g de 2-metil-6-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 0,16 g de bicarbonato de sodio y 0,09 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 5,00 ml de dioxano y 0,50 ml de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 5 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-40% en 20 minutos). Se obtienen 0,19 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina como polvo de color blanco (rendimiento 50%, contenido 94%); MS-FAB (M+H⁺) = 523,2; R_f (método polar): 2,54 minutos.

20 7.3 Producción de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina



En un matraz, 0,19 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)- 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina y 200 µL de ácido trifluoracético en 2 mL de diclorometano se agita a 25°C, hasta que la

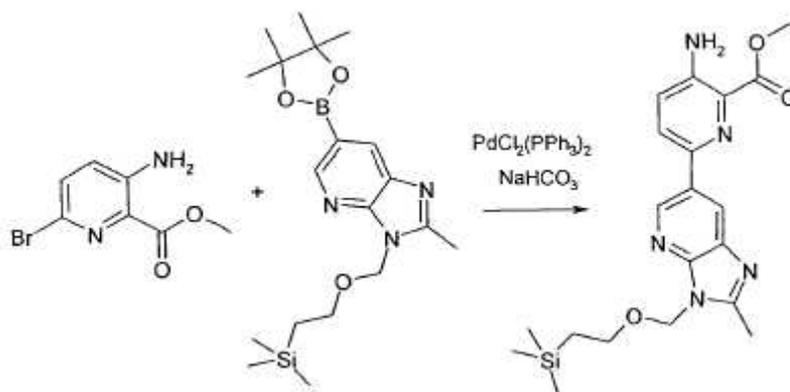
reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 48 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo (gradiente agua: acetonitrilo 1-50% en 14 minutos). Se obtienen 0,03 g de 4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A5") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 23%, contenido 99%); MS-FAB ($M+H^+$) = 393,1; R_f (método polar): 1,41 minutos;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.86 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.6, 1 H), 7.72 (d, J = 22.6, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 7.0, 1 H), 7.12 (t, J = 7.6, 1H), 7.05 (t, J = 7.4, 1H), 6.76 (d, J = 7.6, 1H), 4.05 (t, J = 6.5, 2H), 2.89 (t, J = 6.5, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H).

Ejemplo 8

10 Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A8")

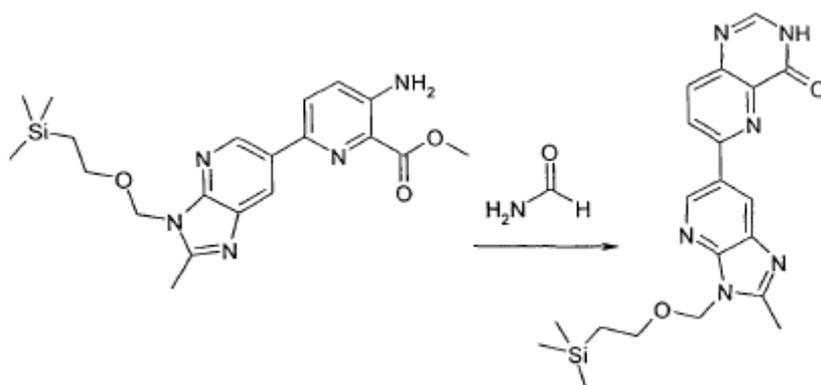
8.1 Producción de 3-amino-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-piridin-éster metílico de 2- ácido carboxílico



15 En un matraz, 1,00 g de 3-amino-6-bromo-piridina-éster metílico de 2- ácido carboxílico, 2,00 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1,00 g de bicarbonato de sodio y 0,30 g de $PdCl_2(PPh_3)_2$ en 20 mL de dioxano y 2 mL de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 7 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-20% en 30 minutos). Se obtiene 1,00 g de 3-amino-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-piridin-éster metílico de 2- ácido carboxílico como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 60%, contenido 98%); MS-FAB ($M+H^+$) = 414,2; R_f (método polar): 2,24 minutos.

20

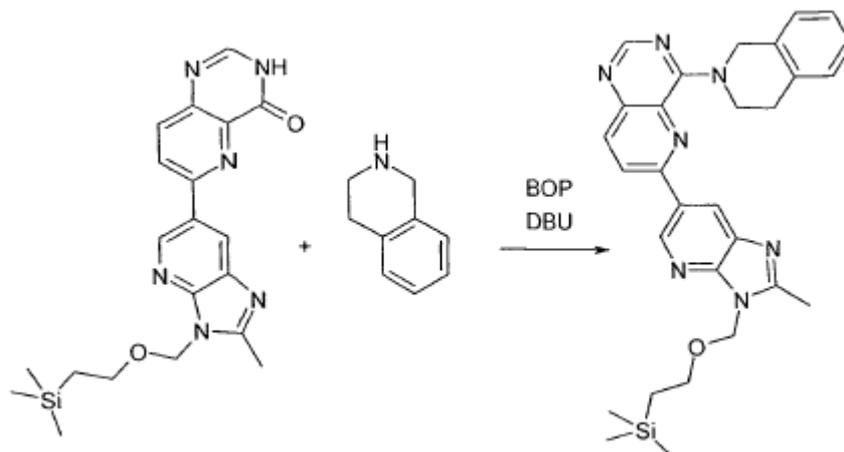
8.2 Producción de 6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona



25 En un matraz, 1,00 g de 3-amino-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-piridin-éster metílico de 2- ácido carboxílico en 16 mL de formamida bajo nitrógeno se calienta a 130°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 48 horas). La formamida excedente se separa mediante

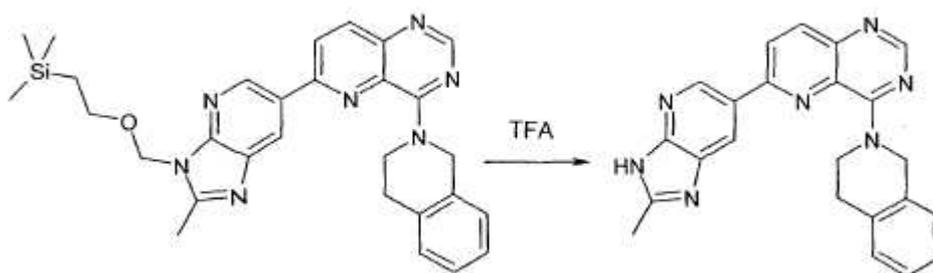
destilación (120°C, 1 mbar). El residuo se disuelve en diclorometano, se lava con agua, se seca y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-50% en 15 minutos). Se obtienen 0,40 g de 6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3Himidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona como sustancia sólida de tono rojizo (rendimiento 36%, contenido 95%); MS-FAB ($M+H^+$) = 409,1; R_f (método polar): 2,01 minutos.

5 8.3 Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-piridina



10 En un matraz, 0,20 g de 6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona y 89 μ L de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se suspenden en 6,00 mL de acetonitrilo y 0,50 mL de dimetilformamida. A continuación se agregan 0,43 g de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato, 164 μ L de 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno y bajo nitrógeno se agita a 25°C, hasta que la reacción se haya desarrollado por completo (control HPLC, aproximadamente 4 horas). Desde la solución de reacción resulta un precipitado. Éste es separado por filtración, lavado nuevamente con agua y secado. Se obtienen 0,13 g de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2- il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il]-piridina como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 50%, contenido 99%); MS-FAB ($M+H^+$) = 524,2; R_f (método polar): 2,53 minutos.

15 8.4 Producción de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2-d]pirimidina



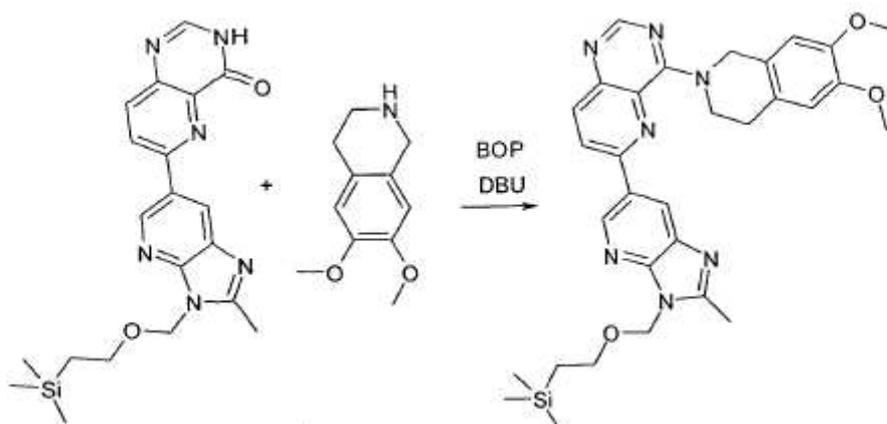
20 En un matraz, 0,12 g de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)- 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-piridina y 141 μ L de ácido trifluoroacético en 1,50 mL de diclorometano se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con diclorometano y se lava con solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se separa con un evaporador rotativo y el residuo se suspende en acetonitrilo. La sustancia sólida se succiona y se seca. Se obtienen 0,02 g de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A8") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 24%, contenido 99%); MS-FAB ($M+H^+$) = 394,1; R_f (método polar): 1,47 minutos;

25 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.50 (dd, J = 26.0, 1.7, 1 H), 9.13 - 8.99 (m, 2H), 8.89 (d, J = 8.9, 1 H), 8.48 (d, J = 8.9, 1 H), 7.51 - 7.38 (m, 1 H), 7.38 - 7.17 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 5.50 (s, 1 H), 5.18 (t, J = 5.7, 1 H), 4.57 (t, J = 5.8, 1 H), 3.39 (t, J = 5.7, 1 H), 3.21 (t, J = 5.6, 1 H), 2.95 (d, J = 3.8, 3H).

Ejemplo 9

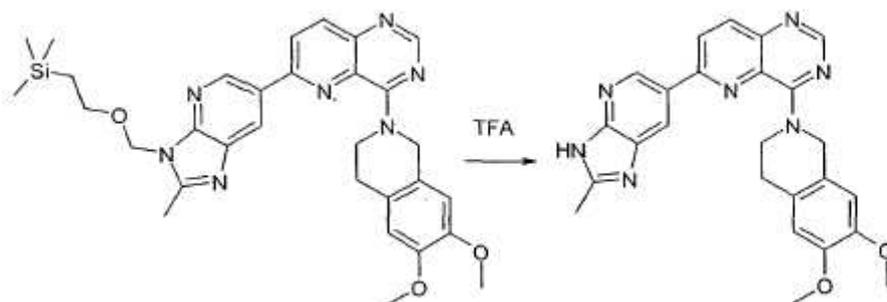
Producción de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A9")

5 9.1 Producción de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



10 En un matraz, 0,35 g de 6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona y 0,18 g de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se suspenden en 5 mL de acetonitrilo y 1 mL de dimetilformamida. A continuación se agregan 0,68 g de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato, 264 μ L de 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno y bajo nitrógeno se agita a 25°C, hasta que la reacción se haya desarrollado por completo (control HPLC, aproximadamente 48 horas). Desde la solución de reacción resulta un precipitado. El residuo se separa a través de filtración y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-40% en 20 minutos). Se obtienen 0,07 g de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 15%, contenido 93%); MS-FAB ($M+H^+$) = 584,2; R_f (método polar): 2,26 minutos.

15 9.2 Producción de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2-d]pirimidina



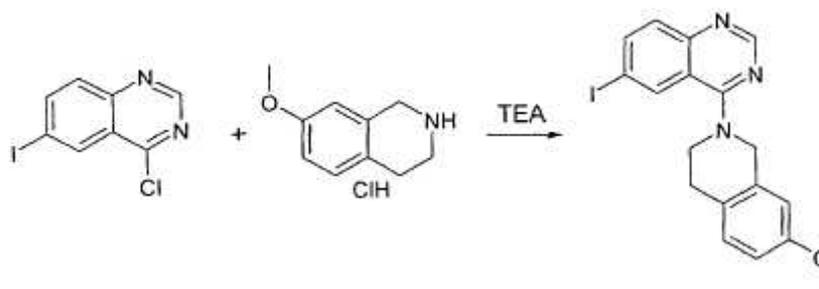
20 En un matraz, 0,07 g de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina y 141 μ L de ácido trifluoroacético en 1 mL de diclorometano se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo HPLC (gradiente agua : acetonitrilo 1-50% en 14 minutos). Se obtienen 0,01 g de 4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2-d]pirimidina ("A9") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 30%, contenido 99%); MS-FAB ($M+H^+$) = 454,2 R_f (método polar): 1,41 minutos;

25 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.37 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 8.9, 1H), 8.41 (d, J = 8.9, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.17 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1, 2H).

Ejemplo 10

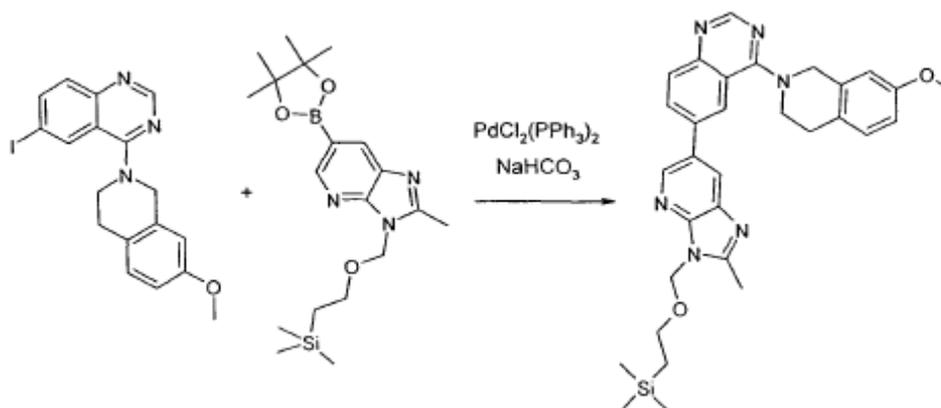
Producción de 4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A11")

10.1 Producción de 6-yodo-4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinazolina



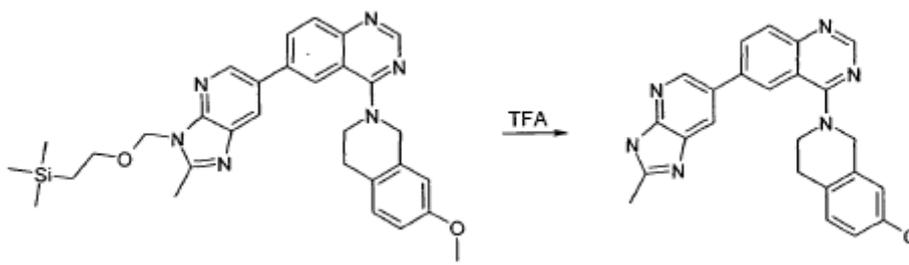
- 5 En un matraz, 0,75 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,58 g de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina y 0,64 ml de trietilamina en 5 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 2 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 22 minutos). Se obtienen 0,60 g de 6-yodo-4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinazolina como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 57%, contenido 93%); MS-FAB ($M+H^+$) = 418,0; R_f (método polar): 1,87 minutos.

10.2 Producción de 4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina



- 15 En un matraz, 0,20 g de 6-yodo-4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinazolina, 0,28 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 0,11 g de bicarbonato de sodio y 0,03 g de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en 5,00 ml de dioxano y 0,50 ml de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 5 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 5-30% en 13 minutos). Se obtienen 0,20 g de 4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina como polvo de color blanco (rendimiento 64%, contenido 79%); MS-FAB ($M+H^+$) = 553,3; R_f (método polar): 2,14 minutos.

10.3 Producción de 4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina



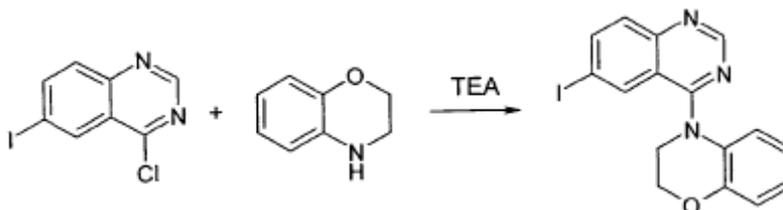
En un matraz, 0,19 g de 4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil- etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolina y 175 μ L de ácido trifluoroacético en 2 mL de diclorometano se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 72 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo. (gradiente agua : acetonitrilo 1-40% en 14 minutos). Se obtienen 0,02 g de 4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A11") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 21%, contenido 99%); MS-FAB ($M+H^+$) = 423,1; R_f (método polar): 1,38 minutos;

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.12 (d, $J = 1.7$, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.73 (d, $J = 1.8$, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.48 (dd, $J = 8.8$, 1.6, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 6.1$, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.26 (q, $J = 7.6$, 2H), 3.19 (t, $J = 5.3$, 2H), 1.52 (t, $J = 7.6$, 3H).

Ejemplo 11

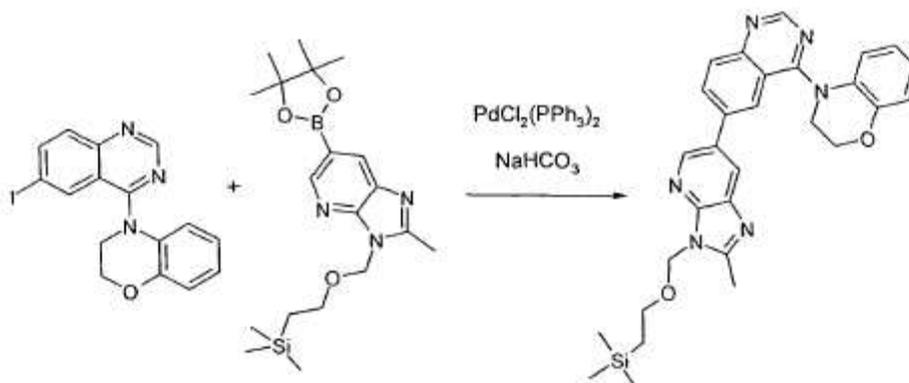
Producción de 4-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolín-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina ("A12")

11.1 Producción de 4-(6-yodo-quinazolín-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



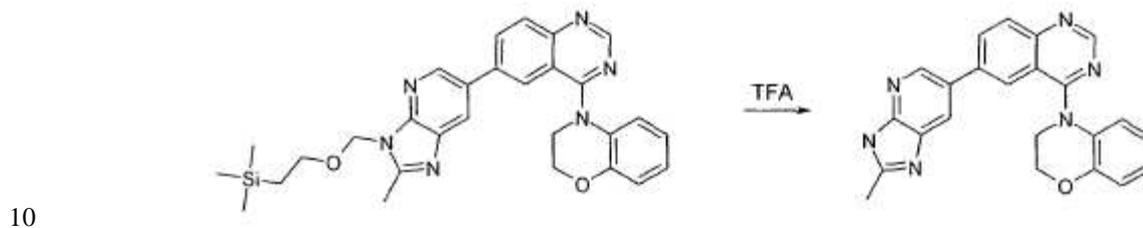
En un matraz, 0,75 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,39 g de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina y 0,50 ml de trietilamina en 5 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se concentra hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se tritura con EE y se succiona. Se obtienen 0,35 g de 4-(6-yodo-quinazolín-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 40%, contenido 96%); MS-FAB ($M+H^+$) = 390,0; R_f (método polar): 2,36 minutos.

11.2 Producción de 4-[6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolín-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



5 En un matraz, 0,20 g de 4-(6-yodo-quinazolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 0,32 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 0,12 g de bicarbonato de sodio y 0,03 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 5,00 ml de dioxano y 0,50 ml de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 4 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-20% en 15 minutos). Se obtienen 0,23 g de 4-{6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolin-4-il}-3,4-dihidro-2H-benzo[[1,4]oxazina como polvo de color blanco (rendimiento 78%, contenido 90%); MS-FAB (M+H⁺) = 525,2; R_f (método polar): 2,51 minutos.

11.3 Producción de 4-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



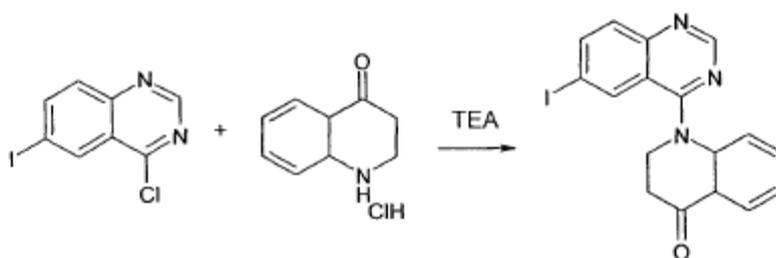
15 En un matraz, 0,20 g de 4-[6-(2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[[1,4]oxazina y 211 μL de ácido trifluoroacético en 2 mL de diclorometano se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 72 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo (gradiente agua: acetonitrilo 1-40% en 16 minutos). Se obtienen 0,03 g de 4-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina ("A12") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 22%, contenido 100%); MS-FAB (M+H⁺) = 395,1; R_f (método polar): 1,43 Min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.14 (s, 1 H), 8.62 (d, J= 1.9, 1 H), 8.43 (dd, J= 8.8, 1.9, 1 H), 8.28 (d, J= 1.9, 1 H), 8.22 (d, J= 1.6, 1 H), 8.07 (d, J= 8.8, 1H), 7.32 (dd, J= 8.2, 1.2, 1 H), 7.25 (ddd, J= 8.5, 7.4, 1.4, 1 H), 7.07 (dd, J= 8.3, 1.3, 1 H), 6.87-6.80 (m, 1 H), 4.56 (s, 4H), 2.81 (s, 3H).

20

Ejemplo 12

Producción de 1-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona ("A13")

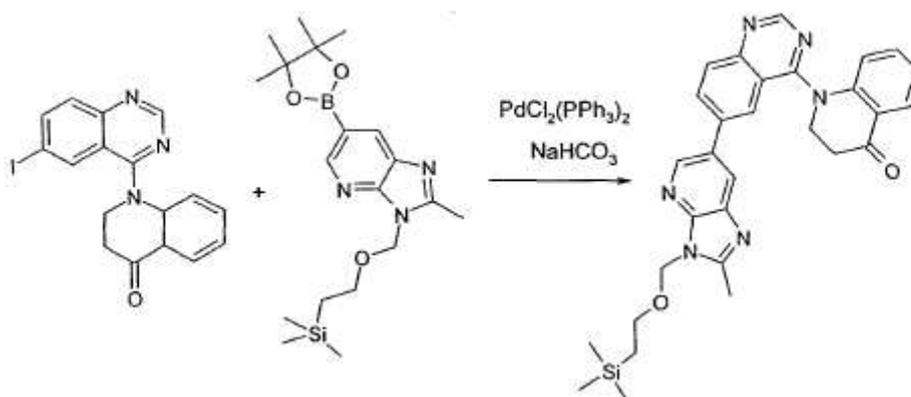
12.1 Producción de 1-(6-yodo-quinazolin-4-il)-2,3,4a,8a-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona



25 En un matraz, 0,75 g de 4-cloro-6-yodo-quinazolina, 0,51 g de 2,3,4a,8a-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona y 0,96 ml de trietilamina en 5 mL de dioxano se calientan a 80°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente heptano : EE 5-100% en 16 minutos). Se obtienen 0,40 g de 1-(6-yodo-quinazolin-4-il)-2,3,4a,8a-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 40%, contenido 91%); MS-FAB (M+H⁺) = 402,0; R_f (método polar): 2,20 minutos.

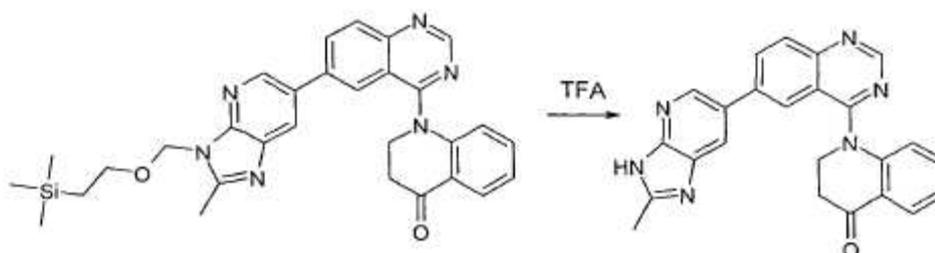
30

12.2 Producción de 1-[6-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



5 En un matraz, 0,25 g de 1-(6-yodo-quinazolin-4-il)-2,3,4a,8a-tetrahidro-1H-quinolin-4-ona, 0,26 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 0,13 g de bicarbonato de sodio y 0,04 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ en 5,00 ml de dioxano y 0,50 ml de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 4 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-30% en 14 minutos). Se obtienen 0,25 g de 1-[6-(2-metil-3-(2-trimetilsilaniletoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona como polvo de color blanco (rendimiento 73%, contenido 89%); MS-FAB ($\text{M}+\text{H}^+$) = 237,2; R_f (método polar): 2,50 minutos.

10 12.3 Producción de 1-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona



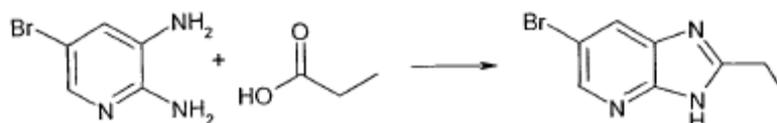
15 En un matraz, 0,25 g de 1-[6-(2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona y 255 μL de ácido trifluoroacético en 2 mL de diclorometano se agitan a 25°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 72 horas). La solución de reacción enfriada se evapora hasta desecarse en el evaporador rotativo. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo (gradiente agua: acetonitrilo 1-50% en 16 minutos). Se obtienen 0,04 g de 1-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona ("A13") como sustancia sólida de color blanco (rendimiento 23%, contenido 99%); MS-FAB ($\text{M}+\text{H}^+$) = 407,1; R_f (método polar): 1,50 minutos;

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 9.34 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 2.0$, 1 H), 8.51 (dd, $J = 8.8$, 1.9, 1 H), 8.22 (d, $J = 2.0$, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.8$, 1 H), 8.16- 8.09 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 1.7$, 1 H), 7.56 (dd, $J = 6.7$, 2.9, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 1 H), 4.91 (s, 2H), 3.12 (dd, $J = 13.2$, 6.4, 2H), 2.88 (s, 3H).

Ejemplo 13

Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-(2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A10")

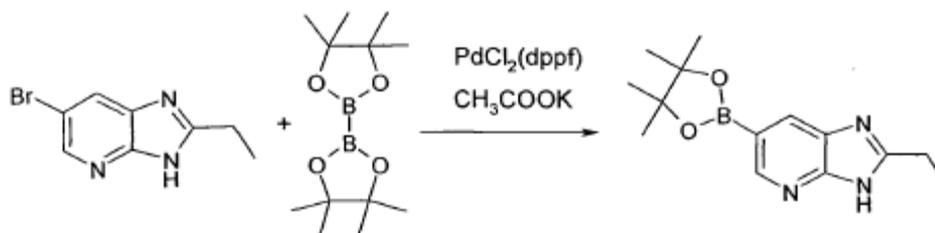
13.1 Producción de 6-bromo-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



25

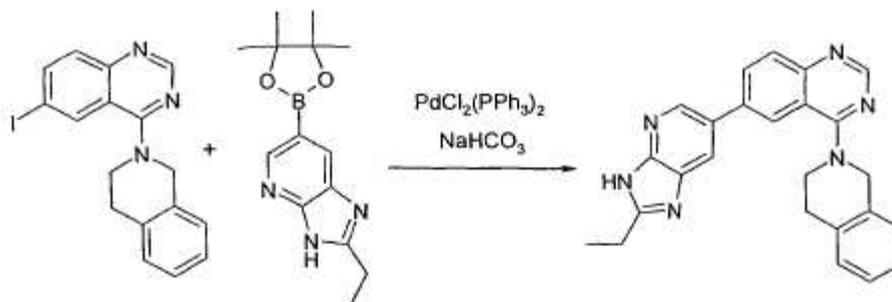
En un matraz, 4 g de 5-bromo-piridina-2,3-diamina en 40 ml de ácido propiónico se calientan a 140°C, hasta que la diamina haya reaccionado por completo (control HPLC, aproximadamente 24 horas). La solución de reacción enfriada se concentra hasta desecarse. El residuo se suspende en agua, se succiona y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 5-40% en 30 minutos). Se obtienen 2,25 g de 6-bromo-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina como sustancia sólida de tono amarillento (rendimiento 45%, contenido 98%); MS-FAB (M+H⁺) = 228,0; R_f (método polar): 1,27 minutos.

13.2 Producción de 2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



En un matraz, 2,50 g de 6-bromo-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 4,21 g de bis(pinacolato)diboron, 3,25 g de acetato de potasio y 1,61 g de PdCl₂(dppf) en 30 mL de sulfóxido de dimetilo bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 10 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio. Se obtienen 0,35 g de 2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-(2-trimetilsilaniletóximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina como sustancia sólida de color marrón oscuro (rendimiento 11 %, contenido 99%). Ésta se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

13.3 Producción de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-(2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina



En un matraz, 0,25 g de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-yodo-quinazolina, 0,35 g de 2-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 0,52 g de bicarbonato de sodio y 0,29 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ en 17 ml de dioxano y 2 ml de agua bajo nitrógeno se calientan a 90°C, hasta que la reacción se haya completado (control HPLC, aproximadamente 3 horas). La solución de reacción enfriada se diluye con EE y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se purifica mediante cromatografía de columnas (gradiente EE : metanol 0-45% en 16 minutos). Se obtienen 0,05 g de 4-(3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il)-6-(2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina ("A10") como polvo de color blanco (rendimiento 92%, contenido 94%); MS-FAB (M+H⁺) = 407,2; R_f (método polar): 1,40 Min;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.12 (d, J = 1.7, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.8, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 1.6, 1H), 8.05 (d, J = 8.7, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J = 6.1, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.26 (q, J = 7.6, 2H), 3.19 (t, J = 5.3, 2H), 1.52 (t, J = 7.6, 3H).

Inhibición de ADN -PK-y quinasa PI3

30

Tabla 1

Nº del compuesto	ADN-PK IC50	PI3K (celular) IC50
"A1"	A	B
"A2"	A	B
"A3"	A	B
"A4"	A	A
"A5"	A	B
"A6"	A	B
"A7"	A	
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A10"	A	A
"A11"	A	A
"A12"	A	B
"A13"	A	B
IC ₅₀ : 1 nM - 0,1 µM = A 0,1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C		

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un componente activo 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 viales para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Una mezcla de 20 g de un componente activo 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 componente activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ • 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ • 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

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

Ejemplo E: Comprimidos

5 Una mezcla de 1 kg de componente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de componente activo.

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

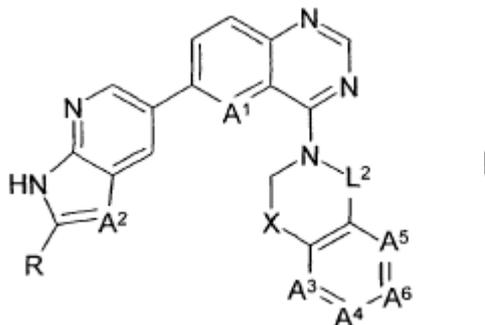
10 2 kg de sustancia activa de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

Ejemplo H: Ampollas

15 Una solución de 1 kg de componente activo 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 componente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 A^1 representa N o CR^1 ,

A^2 representa N o CR^2 ,

A^3 , A^4 , A^5 , A^6 ; respectivamente de forma independiente unos de otros, representan N o CR^3 ,

X se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F y/o por Cl,

10 y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA' , CO, S, SO, SO_2 , OCO, NHCONH, NHCO, $NHSO_2$, COO, CONH y/o por grupos $CH=CH$, o cicloalquileo con 3-7 átomos de C,

L^2 se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F y/o por Cl,

15 y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA' , CO, S, SO, SO_2 , OCO, NHCONH, NHCO, $NHSO_2$, COO, CONH y/o por grupos $CH=CH$, o cicloalquileo con 3-7 átomos de C,

con la condición de que X y L^2 no pueden estar ausentes al mismo tiempo,

R representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA' , CO, S, SO, SO_2 , OCO, NHCONH, NHCO, $NHSO_2$, COO, CONH y/o por grupos $CH=CH$,

20 o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R^1 representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA' , CO, S, SO, SO_2 , OCO, NHCONH, NHCO, $NHSO_2$, COO, CONH y/o por grupos $CH=CH$,

25 o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R^2 representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH_2 no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA' , CO, S, SO, SO_2 , OCO, NHCONH, NHCO, $NHSO_2$, COO, CONH y/o por grupos $CH=CH$,

30 o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA', CO, S, SO, SO₂, OCO, NHCONH, NHCO, NHSO₂, COO, CONH y/o por grupos CH=CH,

5 o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A', respectivamente de forma independiente unos de otros, representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

10 en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, y/o en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no contiguos pueden ser reemplazados por O, N, NH, NA, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=CH,

o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

A representa alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

15 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, en donde

A³, A⁴, A⁵, A⁶ representan CR³,

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

20 3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

X se encuentra ausente o representa alquileno no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, NH, CO o SO₂,

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

25 4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

L² se encuentra ausente o representa alquileno no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

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

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

30 R representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

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

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

R¹ representa H,

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

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

R² representa H,

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

5 8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, en donde

R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C, en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O,

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

10 9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde

A¹ representa N o CR¹,

A² representa N o CR²,

A³, A⁴, A⁵, A⁶ representan CR³,

X se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

15 y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, NH, CO o por SO₂,

L² se encuentra ausente o representa alquileo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

R representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,

R¹ representa H,

R² representa H,

20 R³ representa H alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C y en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O,

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

10. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº del compuesto	Nombre
"A1"	4-(2,3-dihidro-indol-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina
"A2"	4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina
"A3"	4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-quinazolina
"A4"	4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina
"A5"	4-(3,4-dihidro-2H-quinofin-1-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolina
"A6"	4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina
"A7"	4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirido[3,2-d]pirimidina

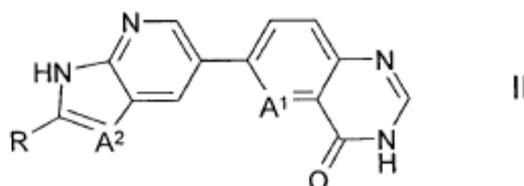
Nº del compuesto	Nombre
"A8"	4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirido[3,2- d]pirimidina
"A9"	4-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6- il)-pirido[3,2- d]pirimidina
"A10"	4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)- quinazolina
"A11"	4-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6- il)- quinazolina
"A12"	4-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
"A13"	1-[6-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-quinazolin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona

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

5 11. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente,

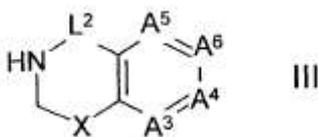
caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II,



en donde R, A¹ y A² poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

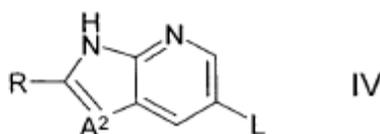
10 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III,



en donde X, L², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

o

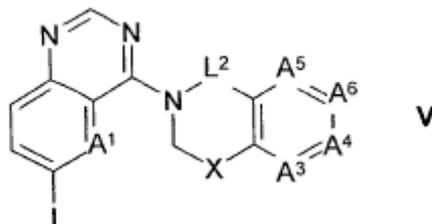
b) un compuesto de la fórmula IV,



15

en donde R y A² poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1 y

L representa un radical del ácido borónico o del éster de ácido borónico,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V,



en donde X, L², A¹, A³, A⁴, A⁵ y A⁶ poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

5 y/o

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

12. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

10 13. Compuestos de la fórmula I para la utilización en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo a un trasplante, rechazo a un injerto y lesiones pulmonares.

14. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

15 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, y/o de 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.