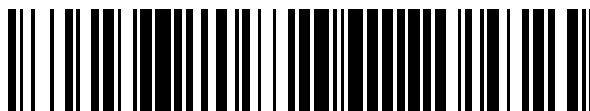


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 607**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2011** **E 11772885 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2635581**

54 Título: **Derivados de 7-([1,2,3]triazol-4-il)-pirrolo[2,3-B]pirazina**

30 Prioridad:

01.11.2010 DE 102010049877

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

13.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

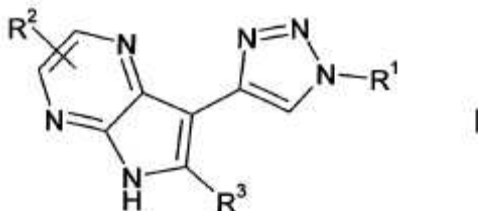
ES 2 535 607 T3

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 7-([1,2,3]triazol-4-il)-pirrolo[2,3-B]pirazina

La presente invención hace referencia a compuestos individuales según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



5

en donde

R¹ representa A, -[C(R³)(R⁴)]_nAr, -[C(R³)(R⁴)]_nHet o -[C(R³)(R⁴)]_nCyc,

R² representa H, A, Hal, CN, -[C(R³)₂]_n-Ar', -[C(R³)₂]_n-Het', -[C(R³)₂]_n-Cyc, OR³ o N(R³)₂,

R³ representa H o A,

10 R⁴ representa H, A, -[C(R³)₂]_nOR³, -[C(R³)₂]_nCOOR³, -[C(R³)₂]_nNR³R⁴ o -[C(R³)₂]_nHet,

R³ y R⁴, de forma conjunta, representan también alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por átomos de O, N y/o S y/o por grupos -CH=CH-, y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

15 Cyc representa cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, -[C(R³)₂]_nOR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂ y/o por S(O)_nA,

20 Ar' representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, CO-Het¹, Het¹, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO y/o por COA,

Het representa un heterociclo mono- o bi- nuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N y/o de O y/o de S, el cual es no sustituido o mono- o di-sustituido por Hal, A, -[C(R³)₂]_nOR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂ y/o por S(O)_nA,

25 Het' representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono-, bi- o tr-inuclear con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual es no sustituido o puede ser mono- o di-sustituido por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, CO-Het¹, Het¹, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

30

Het¹ representa un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O, el cual puede ser mono- o di-sustituido por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br ó I,

n representa 0, 1 ó 2,

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

El objeto de la solicitud hace referencia a la definición de las reivindicaciones; cualquier descripción que exceda el alcance de las reivindicaciones sirve sólo a fines informativos.

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

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

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

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

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

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

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

- 35 Puede demostrarse que los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo. 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 a un trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profiláticos 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. La prevención de proliferación/vitalidad se logra mediante la administración de compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para evitar el crecimiento del tumor. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

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

- 45 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es incubado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o para inhibir la proliferación celular, la vitalidad de la célula o la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células que permanecen aún después del tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido-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.

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

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

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

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

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

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

25 En la solicitud WO 2008/124849 se describen moduladores de pirrolo- piridina-quinasa para combatir el cáncer.

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

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

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

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

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

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

50 Chien y colaboradores, en 2006, [Y.Chien y otros, Cell 127, 157-170, 2006], publicaron que las células TBK1-sólo pueden transformarse con un ras oncogénico, lo cual sugiere que el TBK1 se encuentra implicado en la transformación mediada por Ras. Además, pudieron demostrar que un knock down de TBK1 mediado por ARNi

provoca la apoptosis en células MCF-7 y Panc-1. Recientemente, Barbie y colaboradores publicaron que la TBK1 presenta una importancia esencial en numerosas líneas de células con K-Ras mutado, lo cual implica que una intervención de TBK1 podría tener una importancia terapéutica en los tumores correspondientes [D.A.Barbie y otros., Nature Letters 1-5, 2009].

5 Las enfermedades ocasionadas por proteinquinasas se caracterizan por una actividad anómala o por una hiperactividad de las proteinquinasas de esta clase. Una actividad anómala hace referencia a: (1) la expresión en células que habitualmente no expresan estas proteinquinasas; (2) una expresión aumentada de quinasas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer; o a (3) una actividad aumentada de quinasas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer, y/o a una hiperactividad de las proteinquinasas correspondientes. La hiperactividad hace referencia a una amplificación del gen que codifica una proteinquina determinada, o a la producción de un espejo de actividad que puede tener correlación con una enfermedad de proliferación celular (es decir, con un espejo de quinasa ascendente aumenta la gravedad de uno o de varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular); la disponibilidad biológica de una proteinquina puede ser influenciada también por la presencia o la falta de un conjunto de proteínas de enlace de esa quinasa.

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

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

25 Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se 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 comprenden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

30 Como derivados profármacos se comprenden 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 acordes a la invención.

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

35 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:

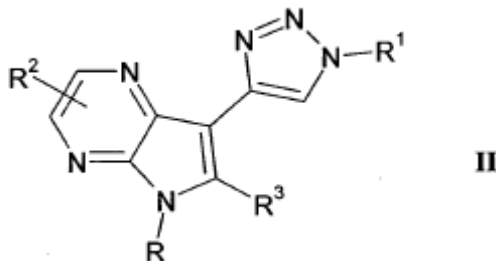
40 un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

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

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

De forma especialmente preferente las mezclas consisten en compuestos estereoisómeros.

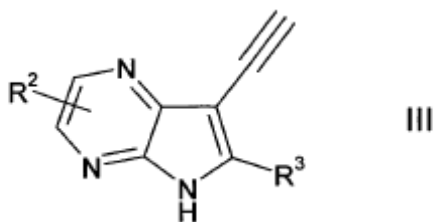
Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales, así como un procedimiento para producir compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizados porque a partir de un compuesto de la fórmula II



- 5 en donde R representa un grupo de protección 5H-pirroló[2,3-b]pirazina, se disocia el grupo de protección 5H-pirroló[2,3-b]pirazina,

o

- a) un compuesto de la fórmula III



- 10 en donde R² y R³ representan lo indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



en donde R¹ posee la representación indicada en la reivindicación 1,

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

- 15 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R¹, R² y R³ poseen las representaciones correspondientes a la fórmula I, a menos que se indique otra cosa de forma explícita.

- 20 A representa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, de forma 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.

A, 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.

- 25 En A, también uno o dos grupos CH y/o CH₂ pueden ser reemplazados por átomos de N, O o de S y/o por grupos -CH=CH. De este modo, A representa también, por ejemplo, 2-metoxi-etilo o 2-hidroxietilo.

De manera preferente A representa además alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F.

5 Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc butilfenilo, o-, m- o p-trifluormetilfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

10 Ar, de forma preferente, representa fenilo no sustituido o mono- o di-sustituido por Hal, CN y/o por A.

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

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

25 Het no sustituido puede representar por tanto también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4-ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3-ó -4-poridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3-ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro- 2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ó -7-il, de forma más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2- oxo-furanilo.

35 Het, de manera aún más preferente, representa un heterociclo mononuclear aromático con 1 a 4 átomos de N y/o de O y/o de S, no sustituido o mono- o di- sustituido por A y/o por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$.

Het, de forma completamente preferente, representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o mono o di- sustituido por A y/o por $-[C(R^3)_2]_nOR^3$.

Het', más allá de otras sustituciones, posee de forma preferente las representaciones indicadas para Het.

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

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

Het¹ representa preferentemente un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di- sustituido por A.

De forma completamente preferente, Het¹ representa pirrolidinilo, tetrahidro- imidazolilo, tetrahidropirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o isoxazolidinilo no sustituido o mono o di-sustituido por A.

50 R¹, de forma preferente, representa $-C(R^3)(R^4)-Ar$ o $C(R^3)(R^4)-Het$.

R² representa H.

R³, de forma preferente, representa H, metilo, etilo, propilo o butilo.

R⁴, de manera preferente, representa H o $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^3\text{R}^4$.

R³ y R⁴, de manera preferente, representan juntos también etileno, propileno o butileno.

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

- 5 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.

- 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, de la editorial 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 disociando los grupos de protección 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina de los compuestos de la fórmula II.

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

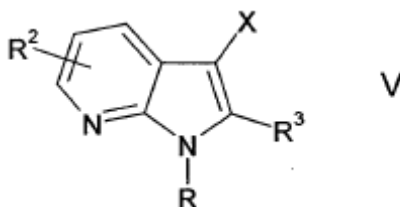
- 20 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -15° y 150°, normalmente entre 10° y 100°, y de forma especialmente preferente entre 15°C y 80°C.

- 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 eter o monoetil eter (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 nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

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

Son grupos de protección indol preferentes, por ejemplo, los grupos de protección sulfonilo, como tosilo o mesilo, además de grupos de protección como por ejemplo BOC (terc-butoxicarbonilo).

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



- 35

en donde

R² y R³ representan lo indicado en la reivindicación 1,

R representa un grupo de protección 5H-pirrolo[2,3-b]pirazina,

X representa Cl, Br, I u OTf,

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



en donde R¹ posee la representación indicada en la reivindicación 1,

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

- 10 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV. La reacción se efectúa en un disolvente inerte y por lo general tiene lugar en presencia de CuSO₄.

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

20 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, cloroforno 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 nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Se consideran como especialmente preferentes el dioxano, agua, o mezclas de los mismos.

25 Sales farmacéuticas y otras formas

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 según la reivindicación 1, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la 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 de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, 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 según la reivindicación 1 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, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, 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 según la reivindicación 1, 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'-dibenciletildiamina (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, tifluoracetato, 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.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre se pone 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 según la reivindicación 1, 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'-dibenziletildiamina, 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.

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 trihidrocloreto, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como un componente activo que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre del componente activo o de otra forma de sal del componente activo, utilizada anteriormente, proporciona al componente activo 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 según la reivindicación 1 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.

5 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 10 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.

15 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.

20 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.

25 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 vehículo 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 vehículo 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.

30 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.

35 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 arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, 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, 40 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 45 pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una 50 pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los gránulos 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 55 entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

- 5 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por 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.
- 10 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.
- 15 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales, tautómeros y estereoisómeros 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.
- 20 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como 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, poliacetal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.
- 25 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, el componente activo puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 30 Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, esprays, aerosoles o aceites.
- 35 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o 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 el componente activo se encuentra disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.
- 45 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 administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, mediante 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 componente activo en agua o aceite.
- 50 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.

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

5 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser 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.

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

15 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 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 del carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 20 100 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.

25 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

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

35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y

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

40 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de 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.

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

50 Son objeto de la presente invención también los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables para ser utilizados para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.

Son objeto de la presente invención también los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables para ser utilizados para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.

UTILIZACIÓN

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

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

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas considerados especialmente para el tratamiento pertenecen al grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar o cáncer intestinal. Otro grupo de formas de cáncer consideradas son la leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.

Se encuentra comprendida también la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o para combatir una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, donde, conforme a este procedimiento, a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de esta clase se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin realizar una gran inversión.

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

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

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

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

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

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse también junto con agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para la afección a ser tratada en base a su respectiva idoneidad. Los presentes compuestos son adecuados también para ser combinados con agentes anticancerígenos conocidos.

Entre estos agentes anticancerígenos conocidos figuran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa reversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia. El término "moduladores de receptor de estrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno figuran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4- [7- (2,2,- dimetil- -1-oxopropoxi- 4- metil- 2- [4- [-2, (1- piperidinil) etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3 il] fenil-2,2- dimetilpropanoato, 4, 4'-

dihidroxibenzofenona- 2,4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

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

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

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

Entre los agentes citotóxicos figuran por ejemplo la tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcito, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis- dicloruro de amina (2-metilpridina) platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)- bis- mu- (hexano-1,6, 6-diamina)- mu-[diamina- platina(II)]bis [diamina(cloro)platina(II)]-tetracloruro, diarizidinilsperrina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxidodecil)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino- -3,7'- morfolino- -13-desoxo -10- hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4- desmetoxi- -3- desamino- 3-aziridinil- -4- metilsulfonyl- daunorubicina (véase la solicitud WO 00/50032), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Entre los inhibidores de microtúbulos figuran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'- desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cematodina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6- pentafluor- N-(3-fluor-4-metoxifenil) benzolsulfonamida, anhidrovinblastina, N,N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- proliil- L- prolil- L- butilamida, TDX258 y BMS188797. Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hieaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanoamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo [de] pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi- etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino) etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil] -5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]- 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7) nafto(2,3-d)- 1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi) -5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo [c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo [g] isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)- 7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de] -acridina-6-ona, N-[1-[2 (diethylamino) etilamino]-7- metoxi- 9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)-etil) acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino] -3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolina-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos RNA y DNA antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi- -2'-metilidencitidina, 2'-flúor metilen-2'-desoxiciditidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)- sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi- 0,4-[N2-[2(E),4(E)-tetra decadienoil] -glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidin, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazina-6- il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido acético 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-0,4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído- tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" comprenden, también, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento diferentes de los que se han indicado ya entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

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

1.0 Antecedentes

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

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

2.0 Ejecución del ensayo

2.1 Cultivo celular

- 10 Por ejemplo, líneas de células de carcinoma de colon, líneas de células del ovario, líneas de células de la próstata o líneas de células del pecho, etc., que pueden conseguirse a través del comercio.

Las células se cultivan en medio. A intervalos de varios días, las células se desprenden de las bandejas de cultivo con la ayuda de solución de tripsina y se siembran en una dilución adecuada en un medio fresco. Las células se cultivan a 37°Celsius y con un 10% de CO₂.

- 15 2.2 Siembra de las células

Una cantidad definida de células (por ejemplo 2000 células) se siembra por cultivo/pocillo en un volumen de 180µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo de 96 pocillos) con una pipeta de varios canales. A continuación, las células se cultivan en una incubadora de CO₂ (37°C y 10% de CO₂).

2.3. Agregado de las sustancias de prueba

- 20 Las sustancias de prueba se disuelven por ejemplo en DMSO y seguidamente son introducidas en una concentración adecuada (eventualmente de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Los grados de dilución pueden adecuarse según la eficiencia de los componentes activos y la expansión deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones adecuadas con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede efectuarse el mismo día que tiene lugar la siembra de las células. Para ello se suministran respectivamente 20µl de la solución de sustancia desde la placa de pre-dilución hacia los cultivos/pocillos. Las células se cultivan otros 4 días a 37°Celsius y con un 10% de CO₂.
- 25

2.4. Medición de la reacción colorimétrica

- 30 Por pocillo se colocan respectivamente 20 µl de reactivo azul de Alamar y las placas de microtitulación se incuban por ejemplo durante otras siete horas en una incubadora (a 37°C y 10% de CO₂). Las placas se miden en un lector con un filtro fluorescente con una longitud de onda de 540nm. Las placas pueden agitarse de forma leve directamente antes de la medición.

3. Valoración

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

Cálculo:

100 * (valor con células y sustancia de prueba – valor del control del medio)

(valor con células – valor del control del medio)

- 40 La determinación de valores IC₅₀ (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1.

4.0 Prueba para la inhibición de PDK1

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

- 5 Por pocillo se incuban respectivamente la muestra de PDK1 His₆- PDK1(□1-50) (3,4 nM), el sustrato PDK1- biotina-bA- bAKTFCGTPEYLAPEVRREP- RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), 4 μM de ATP (con 0,2μCi ³³P- ATP/ pocillo) y la sustancia de prueba en 50μl de solución de prueba de uso común por 60 minutos a 30°C. Las sustancias de prueba se emplean en concentraciones correspondientes (eventualmente en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. La reacción es detenida y lavada mediante métodos corrientes. La actividad de la quinasa es medida a través de la radiactividad incorporada en Topcount. Para determinar la reacción de quinasa no específica (valor en blanco) los ensayos se realizan en presencia de 100 nM de estaurosporina.

5.0 Valoración

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

Cálculo:

- 15 **100 * (valor de la actividad de la quinasa con sustancia de prueba – valor en blanco)**
(valor del control – valor en blanco)
= % del control

La determinación de valores IC₅₀ (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1. Los datos IC₅₀ de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

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

- 20 APCI- MS (atmospheric pressure chemical ionization- mass spectrometry / ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) (M+H)⁺.

Descripción del método para probar de forma celular los inhibidores de quinasa PDK1

El ensayo celular para determinar la actividad de la quinasa PDK1 se realiza como ensayo Luminex en un formato de 96 pocillos. Las células PC3 se siembran con 20.000 células por pocillo en 100 μ l 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), bajo condiciones libres de suero. A continuación, las células son lisadas con 90 μ l de tampón químico de lisado (20mM Tris/HCl pH 8,0, 150mM NaCl, 1 % de NP40, 10% de glicerol, 1 % de inhibidor de fosfatasa I, 1% de inhibidor de fosfatasa II, 0,1% de coctel inhibidor de proteasa III, 0,01 % de benzonasa) por pocillo, y los lisados se separan centrifugando los componentes celulares insolubles a través de una placa de filtrado de 96 pocillos (0,65 μ m). Los lisados son incubados mediante agitación a 4°C con Luminex- Beads, a los que se acopla un anticuerpo PBK anti-total. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo P-T308-PKB, así como de un anticuerpo secundario marcado con PE, específico de la clase. La comprobación de P-T308-PKB se efectúa a través de la medición en un aparato Luminex 100 mediante la determinación de 100 casos por cavidad en 60 segundos del tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan de todas las otras cargas las señales obtenidas de células que fueron tratadas con 10 μ M de estaurosporina. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en T308 se utilizan las señales de células que fueron tratadas sólo con el disolvente (0,3% de 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.

Los datos IC₅₀ de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

Prueba de quinasa IKK ϵ (IKKepsilon)

El ensayo de quinasa se realiza como un ensayo de Flashplate de 384 pocillos.

IKK ϵ 1 nM, péptido I χ B α (19-42)- biotinilado 800 nM (biotina-C6-C6-GLKKERLLDDRHSGLDSMKDDEE) y ATP 10 μ M (con 0,3 μ Ci ³³P-ATP/pocillo) se incuban durante 120 minutos a 30°C en un volumen total de 50 μ l (MOPS 10 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, Ditiotreitól 1 mM, 0,02 % Brij35, 0,1 % BSA, 0,1% BioStab, pH 7,5) con o sin sustancia de prueba. La reacción se detiene con 25 μ l de solución EDTA 200 mM, se succiona a temperatura ambiente después de 30 minutos y los pocillos se lavan 3 veces con 100 μ l de solución de NaCl al 0,9 % en peso. La parte no específica de la reacción de quinasa (blanco) se determina con 3 μ M EMD 1126352 (BX-795). La radioactividad se mide en el topcount.

Los valores IC₅₀ se calculan con RS1.

Prueba de quinasa TBK1

El ensayo de quinasa se realiza como un ensayo de Flashplate de 384 pocillos.

Quinasa de unión a TANK (TBK1) 0,6 nM, péptido derivado de MELK biotinilado 800 nM (biotina-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCGSLAYRRR) y ATP 10 μ M (con 0,25 μ Ci de ³³P-ATP/pocillo) se incuban durante 120 minutos a 30°C en un volumen total de 50 μ l (MOPS 10 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, 0,02 % Brij35, 0,1 % BSA, pH 7,5) con o sin sustancia de prueba. La reacción se detiene con 25ml de solución EDTA 200 mM, se succiona a temperatura ambiente después de 30 minutos y los pocillos se lavan 3 veces con 100 ml de solución de NaCl al 0,9 % en peso. La parte no específica de la reacción de quinasa (blanco) se determina con estaurosporina 100 nM. La radioactividad se mide en el topcount. Los valores IC₅₀ se calculan con RS1.

Método HPLC/MS:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100

Tasa de flujo: 2,4 ml/min

Eluyente A: agua + 0,05 % ácido fórmico

Eluyente B: acetonitrilo + 0,04 % ácido fórmico

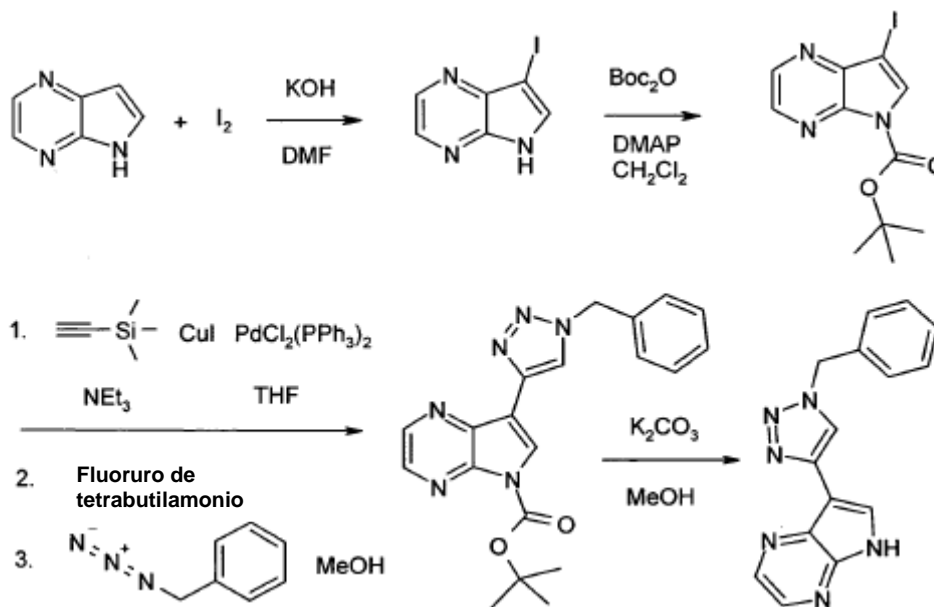
Longitud de onda: 220 nm

Espectrometría de masas: modo positivo

F. = punto de fusión

Ejemplo 1

Producción de 7-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina ("A1")



5 1.1 Una solución de 2,57 g (11,0 mmol) de yodo en 15 ml de DMF se agrega a modo de goteo a una mezcla de 1,25 g (10,0 mmol) de 5Hpirrolo[2,3-b]pirazina y 1,65 g (25,0 mmol) de hidróxido de potasio sólido en 15 ml de DMF, y a continuación la mezcla se agita 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua helada (que contiene 0,5 % en peso de amoníaco y 0,1 % en peso de sulfito de sodio) y se deja 12 horas a 5° C. El precipitado producido se succiona, se lava con 100 ml de agua helada y se seca en vacío: 7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como sustancia sólida amarilla.

15 1.2 Una suspensión de 1,96 g (7,99 mmol) de 7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en 15 ml de diclorometano se mezcla con 99 mg (0,80 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y a continuación, dentro de 30 minutos, se agrega a modo de goteo una solución de 2,70 g (12,0 mmol) de di-terc-butil-dicarbonato en 15 ml de diclorometano. La mezcla se agita 30 minutos a temperatura ambiente, se lava con 15 ml de ácido clorhídrico 0,1 N acuoso y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo como eluyentes: 7-yodopirrolo[2,3-b]pirazin-5-ácido carboxílico-terc-butil-éster como cristales de tono amarillo pálido; F. 128° C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 1.69 (s, 9H), 8.12 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).

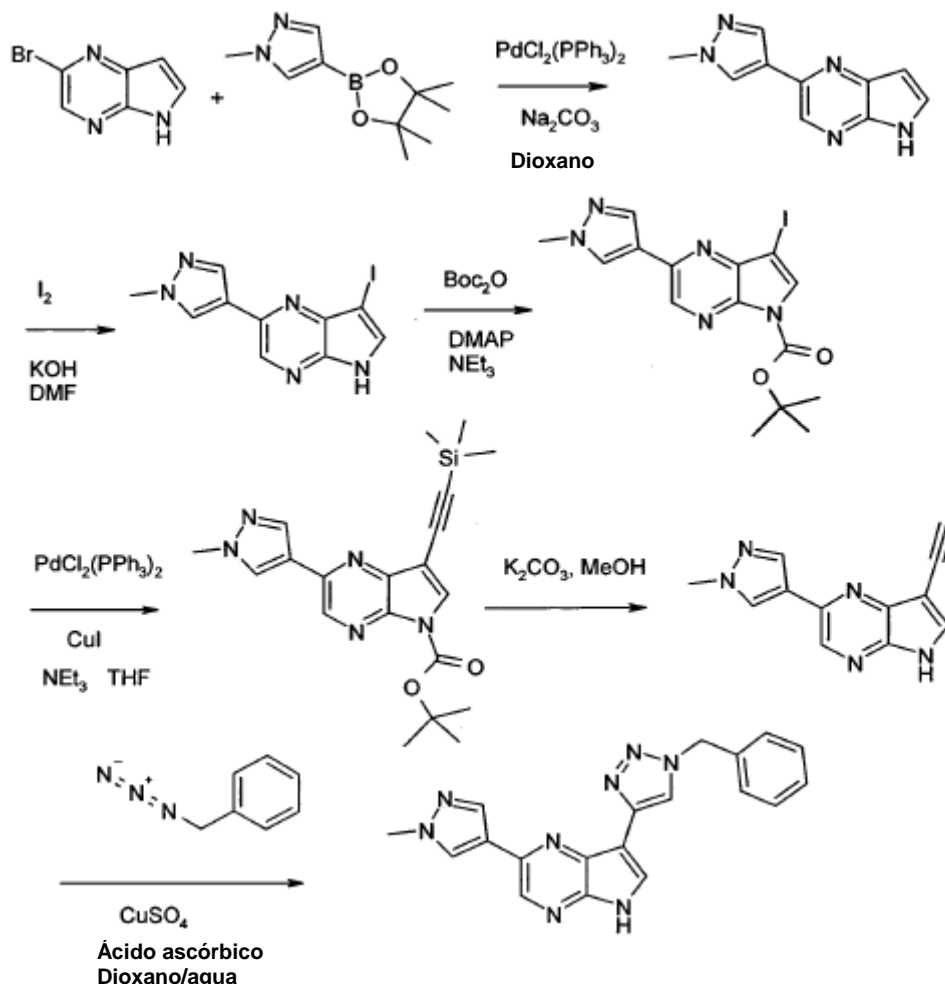
20 1.3 A una suspensión de 14 mg (0,02 mmol) de bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio, 8 mg (0,04 mmol) de yoduro de cobre(I) y 345 mg (1,00 mmol) de 7-yodopirrolo[2,3-b]pirazin-5-ácido carboxílico-terc-butil éster en 5 ml de THF, mantenida bajo argón, se agregan de forma consecutiva 0,21 ml (1,50 mmol) de trimetilsililacetileno y 0,28 ml (2,00 mmol) de trietilamina y la mezcla es agitada bajo argón durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se agregan 1,50 ml (1,50 mmol) de una solución de fluoruro de amonio de tetrabutilo 1 M en THF y la mezcla de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se agrega una solución de 136 mg (1,00 mmol) de bencilazida en 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y cromatografiada en una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo 2: 1 como eluyentes: 7-(1-benciltriazol-4-il)pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ácido carboxílico-terc-butil-éster como sustancia sólida incolora.

30 1.4 Una solución de 152 mg (0,40 mmol) de 7-(1-benciltriazol-4-il)pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ácido carboxílico-terc-butil-éster en 2 ml de metanol se mezcla con 141 mg (1,00 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es adsorbida en diatomita y es cromatografiada en una columna de silica gel con diclorometano / metanol / agua de amoníaco como eluyentes: 7-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina ("A1") como cristales incoloros; F. 248-249° C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}] = 5.70$ (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 4H), 8.31-8.35 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.3 (s, 1 H).

Ejemplo 2

Producción de 7-(1-bencil-1 H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina ("A2")



5

2.1 Una solución de 9,4 g (47,0 mmol) de 2-bromo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (producida en dos etapas a partir de 3,5-dibromo-pirazin-2-amina según la solicitud WO2006/15124 o WO2010/68483), mantenida bajo nitrógeno, en 400 ml de dioxano, se mezcla sucesivamente con 1,66 g (2,37 mmol) de bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio y 16,8 g (80 mmol) de 1-metil-1 Hpirazol- 4-ácido borónico- pinacol-éster y se agita 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación se agregan 94 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. La mezcla se calienta hasta alcanzar 90°C y se mantiene 2 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se distribuye entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se hace hervir en terc-butil metil-éter, se enfría y se succiona. El residuo se seca en vacío: 2-(1-metil-1 Hpirazol- 4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como cristales anaranjados; HPLC/MS: 1,30 minutos, $[\text{M}+\text{H}]$ 200.

2.2 Una solución de 19,7 g (77,0 mmol) de yodo en 50 ml de DMF se añade a modo de goteo a una mezcla, mantenida a 5 - 10° C, formada por 15,8 g (77,0 mmol) de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina y 10,99 g (194 mmol) de hidróxido de potasio sólido en 100 ml de DMF y la mezcla se agita a continuación 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se virte en agua helada (que contiene 4 g de sulfito de sodio). Se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se absorbe en agua, se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 7-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina como cristales amarillos; HPLC/MS 1,70 minutos, $[\text{M}+\text{H}]$ 326.

2.3 Una suspensión de 14,9 g (45,8 mmol) de 7-yodo-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina en 200 ml de diclorometano se mezcla con 18,9 ml de trietilamina y 546 mg (4,47 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, y a continuación, dentro de 30 minutos, se agrega a modo de goteo una solución de 11,6 g (53,0 mmol) de di-terc-butil-

dicarbonato en 100 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio, se evaporan y se secan en vacío: 7-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ácido carboxílico-terc-butil-éster como cristales de tono amarillos pálido; HPLC/MS 2,44 minutos; [M+H] 426;

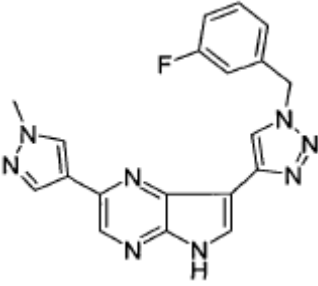
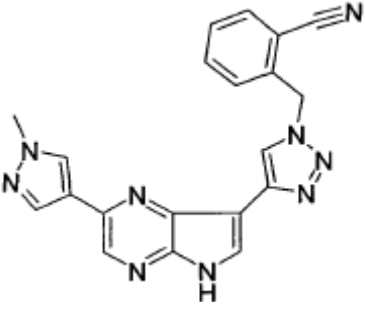
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 3.93 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

10 2.4 A través de la reacción de 7-yodo-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ácido carboxílico-terc-butil éster con bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio, yoduro de cobre(I), trimetilsililacetileno y trietilamina en THF, de forma análoga al ejemplo 1.3, se produce terc-butil-2(1-metilpirazol-4-il)-7-(2-trimetilsililetinil)pirrolo[2,3-b]pirazin-5-carboxilato.

2.5 A través de la reacción de una solución de terc-butil-2(1-metilpirazol-4-il)-7-(2-trimetilsililetinil)pirrolo[2,3-b]pirazin-5-carboxilato en metanol con 0,2 equivalente de carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente (tiempo de reacción 4 horas), después del procesamiento habitual se obtiene 7-etinil-2-(1-metilpirazol-4-il)-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazina.

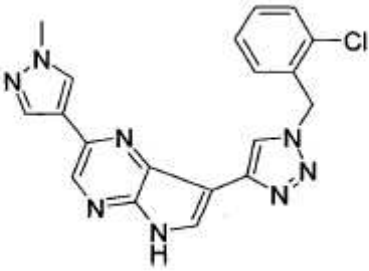
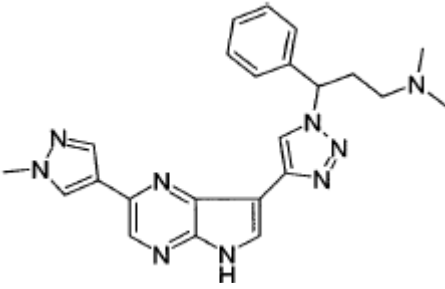
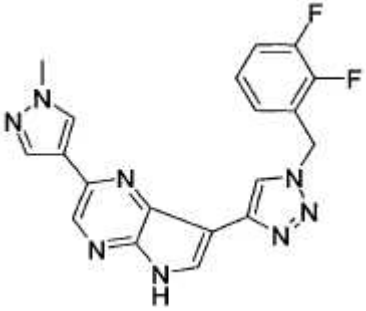
15 2.6 A través de la reacción de 7-etinil-2-(1-metilpirazol-4-il)-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazina con bencil azida, sulfato de cobre(II) y ácido ascórbico en dioxano/agua, conforme a V. Rostovtsev y otros, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, página 2596, se obtiene 7-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina ("A2"); HPLC/MS 1,86 minutos, [M+H] $^+$ 357.

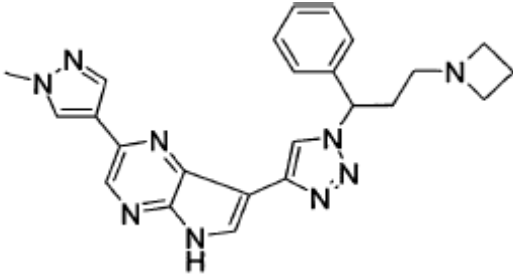
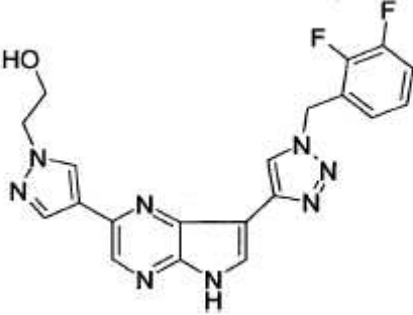
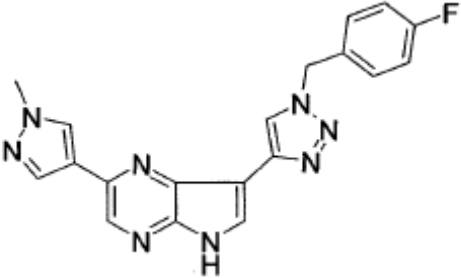
Los siguientes compuestos se producen de forma análoga

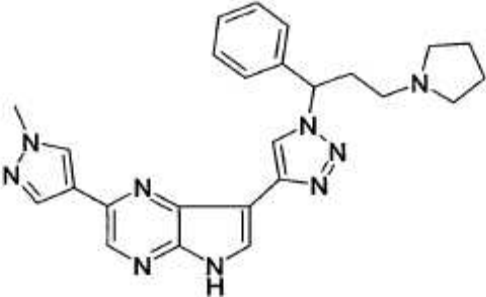
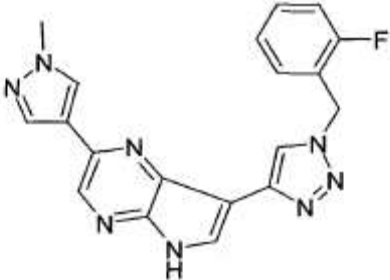
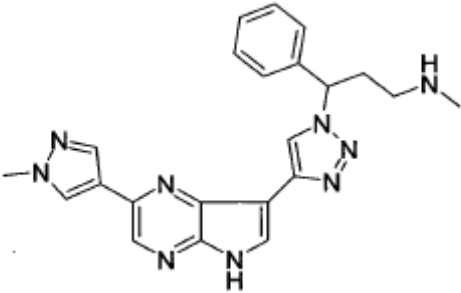
Nº	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] $^+$
"A3"	7-[(1-(3-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3- b]pirazina 	375
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)		
"A4"	7-[(1-(2-ciano-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil- 1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3- b]pirazina 	382

20

ES 2 535 607 T3

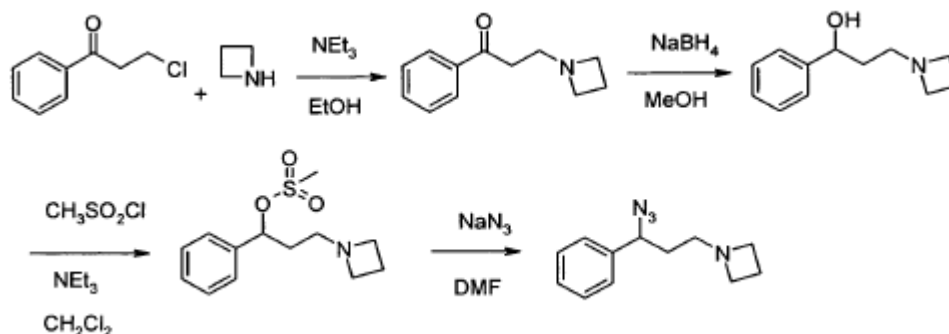
Nº	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] ⁺
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ[ppm] 12.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=7.7, 0.8, 1H), 7.75 (td, J=7.8, 1.2, 1H), 7.58 (td, J=7.7, 0.7, 1H), 7.42 (d, J=7.8, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)	
"A5"	7-[(1-(2-cloro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 	391
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ[ppm] 12.19 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.5, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (dd, J=7.7, 1.5, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (dd, J=7.4, 1.9, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)	
"A6"	dimetil-(3-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-3-fenilpropil)-amina 	
"A7"	7-[(1-(2,3-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 	393
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ[ppm] 12.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.46 (td, J=9.6, 1.3, 1H), 7.26 (ddd, J=8.1, 6.5, 1.2, 1H), 7.16 (t, J=7.0, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)	

Nº	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] ⁺
"A8"	7-[1-(3-azetidín-1-il-1-fenil-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazina 	
"A9"	2-(4-{7-[1-(2,3-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-etanol 	
"A10"	7-[(1-(4-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirroló[2,3-b]pirazina 	375
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ[ppm] 12.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.6, 5.5, 2H), 7.24 (t, J=8.9, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)		

Nº	Nombre y/o estructura	HPLC/MS [M+H] ⁺
"A11"	7-[1-(3-pirrolidin-1-il-1-fenil-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 	454
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ[ppm] 12.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3, 2H), 7.40 (t, J=7.6, 2H), 7.33 (t, J=7.3, 1H), 6.00 (dd, J=8.8, 6.4, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.41 (m, 6H), 2.29 (m, 1H), 1.68 (m, 4H)		
"A12"	7-[(1-(2-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina 	375
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ[ppm] 12.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.7, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (dd, J=13.4, 6.0, 1H), 7.36 (t, J=7.5, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.24 (t, J=7.5, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)		
"A13"	metil-(3-(4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-3-fenil-propil)-amina 	

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(3-azido-3-fenil-propil)-azetidina (para la producción de "A8")



5 3.1 Una solución de 1,00 g (5,93 mmol) de 3-cloro-1-fenil-propan-1-ona en etanol se mezcla con 1,85 ml de trietilamina y 440 μ l (6,55 mmol) de azetidina, y se agita 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora:

3-azetidín-1-il-1-fenil-propan-1-ona como aceite incoloro; HPLC/MS 0,7 minutos; [M+H] 190.

10 3.2 A una solución de 2,76 g (13,7 mmol) de 3-azetidín-1-il-1-fenil-propan-1-ona en 50 ml de metanol, mantenida a 0° C, se agregan a modo de porciones 1,60 g (42,3 mmol) de borohidruro de sodio y se agita 3 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua, se retira el metanol en vacío y el residuo se absorbe con acetato de etilo. La mezcla se lava tres veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora:

3-azetidín-1-il-1-fenil-propan-1-ol como aceite viscoso; HPLC/MS 0,7 minutos; [M+H] 192.

15 3.3 A una solución de 2,49 g (13,0 mmol) de 3-azetidín-1-il-1-fenil-propan-1-ol y 2,70 ml (19,5 mmol) de trietilamina en 65 ml de diclorometano se agrega a modo de goteo una solución de 1,12 ml (14,30 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava tres veces con agua, se seca mediante sulfato de sodio y se concentra formando un residuo: ácido metanosulfónico-3-azetidín-1-il-1-fenil-propil-éster como aceite viscoso que se utiliza para la siguiente reacción sin una purificación adicional.

20 3.4 Una solución de 2,00 g (7,43 mmol) de ácido metanosulfónico-3-azetidín-1-il-1-fenil-propil-éster en 50 ml de DMF se mezcla con 1,50 g (23,1 mmol) de azida de sodio y se agita 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora, y el residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol como eluyentes: 1-(3-azido-3-fenil-propil)-azetidina como aceite viscoso; HPLC/MS 0,9 minutos; [M+H] 217.

Los derivados de azida necesarios para "A6" y "A11" se producen de forma análoga.

25 Inhibición de PDK1

IC₅₀ de compuestos acordes a la invención

Nº del compuesto	IC ₅₀ [PDK1]	IC ₅₀ [IKKepsilon]	IC ₅₀ [TBK1]
"A1"	B	B	B
"A2"	A	A	A
"A3"	A	A	A
"A4"	A	A	A
"A5"	A	A	A
"A7"	A	A	A

Nº del compuesto	IC ₅₀ [PDK1]	IC ₅₀ [IKKepsilon]	IC ₅₀ [TBK1]
"A10"	A	A	A
"A11"	A	A	A
"A12"	A		A
IC ₅₀ : 0,5 nM - 1 µM = A 1 mM - 10 µM = B			

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 según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1; 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 1 litro 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 según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 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

- 25 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

2 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

Ejemplo H: Ampollas

30 Una solución de 1 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 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 seleccionados del grupo

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A2"	7-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A3"	7-[(1-(3-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A4"	7-[(1-(2-ciano-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A5"	7-[(1-(2-cloro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A6"	dimetil-(3-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-3- fenil-propil)-amina
"A7"	7-[(1-(2,3-difluor-bencil)-1 H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A8"	7-[1-(3-azetidín-1-il-1-fenil-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5Hpirrol[2,3-b]pirazina
"A9"	2-(4-{7-[1-(2,3-difluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il}-pirazol-1- il)-etanol
"A10"	7-[(1-(4-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A11"	7-[1-(3-pirrolidin-1-il-1-fenil-propil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5Hpirrol[2,3-b]pirazina
"A12"	7-[(1-(2-fluor-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina
"A13"	metil-(3-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-3- fenil-propil)-amina

- 5 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 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 3. Compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para ser utilizados para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.
4. Compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para ser utilizados para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.
- 15 5. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables para ser utilizados para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.
- 20 6. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables para ser utilizados para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con radioterapia y con un compuesto del grupo 1)

modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.