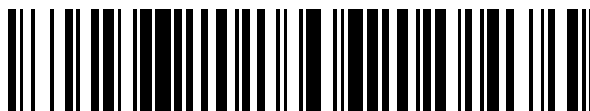


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 962**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010 E 10710439 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2396325**

54 Título: **Derivados de azaindoles como inhibidores de las proteína cinasas Abl y Src**

30 Prioridad:

12.02.2009 FR 0900631

12.02.2009 US 202279 P

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

15.07.2015

73 Titular/es:

ORIBASE PHARMA (100.0%)

**Rond Point Benjamin Franklin, Cap Omega Cs -
39521**

34960 Montpellier, FR

72 Inventor/es:

YASRI, ABDELAZIZ;

CHEVE, GWÉNAËL;

BORIES, CÉDRIC y

DELON, LOUIS

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 540 962 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 azaindoles como inhibidores de las proteína cinasas Abl y Src.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de las proteína cinasas, al método de preparación de los mismos, y a la aplicación terapéutica de los mismos.

La disfunción de proteína cinasas (PK) es la causa de un gran número de patologías. De hecho, una proporción elevada de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK.

10 También se ha descubierto que la actividad incrementada de las PK está implicada en muchas enfermedades no neoplásicas, tales como hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas de vasos sanguíneos asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis y estenosis y restenosis posoperatoria.

15 Las PK están implicadas en la respuesta inflamatoria y en la multiplicación de virus y parásitos. También se sabe que las PK tienen un papel importante en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20 La leucemia mieloide crónica (CML) es debida a la transformación neoplásica de una célula madre hematopoyética caracterizada por una anomalía genética adquirida: el oncogén *BCR-ABL*, producido por el cromosoma Philadelphia (Ph) 22q (Deininger et al., *Blood*, 2000, 96, 3343-3356). Este gen de fusión codifica una proteína quimérica Bcr-Abl que presenta actividad de tirosina cinasa Abl activada constitutivamente.

25 La expresión de una proteína de fusión Bcr-Abl que surge de una translocación diferente del gen BCR es también la causa de leucemia linfoblástica aguda pH-positiva (ALL Ph+), para el cromosoma Philadelphia positivo (Chan et al., *Nature*, 1987, 325, 635-637; Melo et al., *Leukemia*, 1994, 8, 208-211; Ravandi et al., *Br. J. Haematol.*, 1999, 107, 581-586). CML representa alrededor de 15 a 20% de las leucemias en adultos. Esta enfermedad, caracterizada por proliferación excesiva de las células de la línea mieloide, está considerada por muchos especialistas como un modelo de referencia para comprender los mecanismos de la proliferación de células madre hematopoyéticas, así como para el desarrollo de nuevas especialidades farmacéuticas frente a cánceres.

30 Uno de los primeros inhibidores descubiertos que es activo frente a la cinasa Abl es Imatinib (Gleevec/Glivec, STI-571; Novartis Pharma AG), una molécula del tipo fenilaminopirimidina. Imatinib se desarrolló para el tratamiento terapéutico de cánceres (Druker et al., *Nat. Med.*, 1996, 2, 561-566). Druker demostró inhibición selectiva de la cinasa Abl por Imatinib con una IC₅₀ entre 0,038 y 0,025 µM.

35 Se demostró que esta molécula no solo inhibe la cinasa Abl, sino también desempeña el papel de inhibidor de c-KIT, PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) o también de otras proteínas (Bantscheff et al., *Nat. Biotechnol.*, 2007, 25, 1035-1044; Okuda et al., *Blood*, 2001, 97, 2440-2448; Dewar et al., *Blood*, 2005, 105, 3127-3332). Los ensayos clínicos han mostrado que Imatinib induce remisión rápida en pacientes en la fase crónica, que expresan la proteína de fusión Bcr-Abl, a la vez que presenta una toxicidad insignificante (O'Brien et al., *N. Engl. J. Med.*, 2003, 384, 994-1004; Apperley et al., *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 471-487).

40 Imatinib también se ha ensayado con éxito en ensayos clínicos de fase II sobre tumores estrictos gastrointestinales (GIST) que expresan KIT y PDGFR α , y ha mostrado una eficacia prometedora en cierto número de enfermedades en las que se ha demostrado desregulación de la actividad de cinasa de PDGFR, incluyendo un dermatofibrosarcoma, un síndrome hipereosinofílico y leucemia mielomonocítica crónica; (Rubin et al., *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3586-3591; Maki et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 623-6262; Apperley et al., *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 471-487; Gotlib et al., *Blood*, 2004, 103, 2879-2891).

45 Sin embargo, algunos pacientes con CML o ALL Ph+ en un estado avanzado desarrollan resistencia a Imatinib, generalmente reflejado en la aparición de mutaciones en el sitio catalítico o en las regiones cerca de Bcr-Abl o en la amplificación del gen *BCR-ABL* (Gorre et al., *Science*, 2001, 293, 876-80; Le Coutre et al., *Blood*, 2000, 95, 1758-66; Weisberg et al., *Blood*, 2000, 95, 3498-505; Mahon et al., 2000, *Blood*, 96, 1070-9; Campbell et al., *Cancer Genet Cytogenet.*, 2002, 139, 30-3; Hochhaus et al., *Leukemia*, 2002, 16, 2190-6).

50 Las proteína cinasas de la familia Src están implicadas en leucemias mediadas por Bcr-Abl, y se han visto implicadas en varios casos de resistencia a Imatinib. A este respecto, se han desarrollado varios inhibidores de Src/Abl, tales como 4-anilo-3-quinolincarbonitrilo, análogos purínicos 2,6,9 trisustituidos, y pirido[2,3-d]pirimidinas, para ofrecer tratamientos alternativos para pacientes con leucemia mieloide crónica o leucemia linfoblástica aguda (Martinelli et al., *Leukemia*, 2005, 19, 1872-1879).

55 Las cinasas de la familia Src también regulan rutas clave de la progresión metastásica de tumores neoplásicos, incluyendo adhesión, invasión, movilidad celular y angiogénesis (Brunton et al., *Curr Opin Pharmacol.*, 2008, 8, 427-432). Se observó sobreexpresión de la proteína c-Src, así como incremento en su actividad, en varios tipos de cánceres, incluyendo cáncer colorrectal, diversos cánceres gastrointestinales (hepático, pancreático, gástrico y

esofágico), así como los cánceres de mama, de ovario y de pulmón (Yeatman et al., Nat Rev Cancer, 2004, 4, 470-80).

5 Además, estudios cristalográficos han revelado que Imatinib se une al dominio de cinasa de Abl solamente cuando este último asume una conformación inactiva (Nagar et al., Cancer Res, 2002, 62, 4236-43; Schindler et al., Science, 2000, 289, 1938-42). Estos resultados estuvieron en el origen del desarrollo de terapias alternativas a fin de superar la resistencia a Imatinib, pero también en el origen del diseño de nuevas moléculas capaces de unirse específicamente al dominio de cinasa de Abl en conformación activa (Cowan-Jacob et al., Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2007, 63, 80-93; Weisberg et al., Nat Rev Cancer, 2007, 7, 345-56). Las clases de nuevos inhibidores desarrolladas incluyen inhibidores selectivos de Abl, inhibidores de las Abl cinasas y de las cinasas de la familia Src, inhibidores de Aurora cinasas e inhibidores de Bcr-Abl no competitivos para ATP.

15 Entre las nuevas clases de inhibidores, se pueden mencionar (Weisberg et al., Nat Rev Cancer, 2007, 7, 345-56): Nilotinib, que inhibe principalmente Abl así como KIT y PDGFR β , Dasatinib, que inhibe cinasas de la familia Src así como KIT, Bcr-Abl, PDGFR, Bosutinib, que inhibe cinasas de la familia Src y Bcr-Abl y Dasatinib, que se adhiere, en contraste con los otros inhibidores, sobre la conformación activa del dominio de cinasa de Abl. Sin embargo, se observan efectos secundarios con Dasatinib, de retención de fluidos (incluyendo efusión pleural), diarrea, etc.

20 Sin embargo, como se sugiere por Weisberg et al. (Weisberg et al., Nat Rev Cancer, 2007, 7, 345-56), se puede suponer, con respecto a Imatinib, Nilotinib o algunos otros inhibidores de cinasas, que algunos pacientes pueden desarrollar resistencia a las nuevas clases de inhibidores. Por lo tanto, es necesario encontrar nuevas moléculas que sean inhibidores de proteína cinasas.

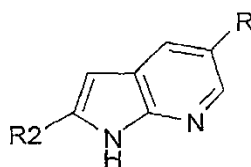
25 El objeto de la presente invención es ofrecer nuevos inhibidores de cinasas que tengan una cadena principal original, que se puedan usar terapéuticamente en el tratamiento de patologías asociadas con desregulación de proteína cinasas.

30 Los inhibidores de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de numerosos cánceres, y más particularmente en el caso de trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos, tales como ciertas leucemias, y en el caso de cáncer colorrectal, diversos cánceres gastrointestinales (hepático, pancreático, gástrico y esofágico), así como cánceres de mama, ovárico y de pulmón.

Otro objeto de la invención es proporcionar nuevos inhibidores selectivos de las cinasas Abl y Src.

35 Aún otro objetivo de la invención es proporcionar un método de preparación de dichos inhibidores.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



Fórmula I

40 en la que R representa:

- un grupo NHCOR¹, o
- 45 - un grupo NR³R⁴

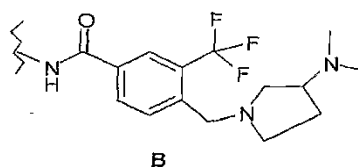
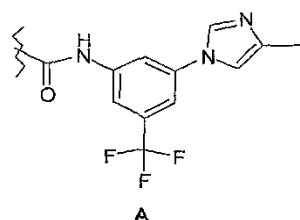
en los que

50 R¹ representa:

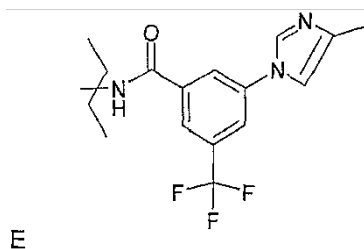
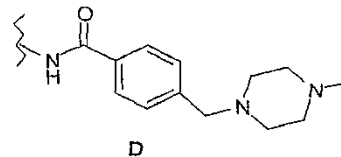
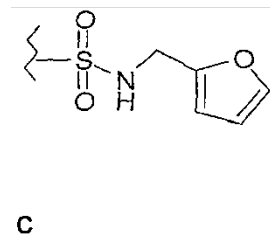
- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, flúor, cloro o yodo
- 55 - un grupo nitro,
- un grupo ciano,
- 60 - un grupo metiltiazilo,

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
- 5 - un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
- un grupo ariloxi, preferiblemente feniloxi,
- un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
- 10 - un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido, preferiblemente N-metilsulfonamida,
- un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazilo, o un grupo piridazinilo opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,
- 15 - un grupo alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, preferiblemente metilo,
- o un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen a continuación:



20



- 25 - un grupo heteroarilo, preferiblemente
 - un grupo a piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo sulfanilo, preferiblemente propilsulfanilo,
 - un grupo tiofenilo,
 - 30 - un grupo tiazilo,
 - un grupo imidazilo,
 - 35 - un grupo pirazilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo, preferiblemente metilo,
 - un grupo quinoxalina,
 - un grupo dihidrobenzofuranilo, o
 - 40 - un grupo indilo,
 - un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclopropilo,

- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente etilo, isopropilo, o

- un grupo aralquilo de C₁-C₆, preferiblemente fenilalquilo, preferiblemente fenilmetilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, y/o un átomo de halógeno, preferiblemente bromo.

5 R² representa:

- un grupo éster COOR¹⁴,

10 - un grupo alquilo CH₂R⁹, CH₂OCOR¹⁰, CH₂NR¹¹R¹²,

- un grupo amida CONR⁷R⁸, o

- un grupo COR¹³,

15 R⁷ y R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno,

20 - un grupo aminoalquilo de C₁-C₆, preferiblemente N,N-dimetilaminopropilo, o

- un grupo morfolinoalquilo de C₁-C₆, preferiblemente N-morfolinoetilo,

R⁹ representa:

25 - un grupo heteroarilo, preferiblemente imidazilo o pirrilo,

- un grupo heterocíclico, preferiblemente N-morfolinilo o tetrahidrofuranoilo,

30 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o

- un grupo hidroxilo,

R¹⁰ representa:

35 - un grupo heteroarilo, preferiblemente quinoxalina,

R¹¹ y R¹², que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

40 - un átomo de hidrógeno,

- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente terc-butilo,

- un grupo aralquilo, preferiblemente fenilalquilo, preferiblemente fenilmetilo,

45 - un grupo alcoxialquilo de C₁-C₆, preferiblemente metoxietilo,

- un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclohexilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,

50 - un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,

55 - un grupo ciano,

- un grupo sulfonamida,

- un grupo nitro,

60 - un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o

65 - un grupo hidroxilo,

- o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridilo,
- R¹³ representa un grupo heterocíclico, preferiblemente N-morfolilo,
- 5 R¹⁴ representa:
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo, o
 - un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
- 10 R³, R⁴, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
 - un átomo de hidrógeno,
 - 15 - un grupo CH₂R¹⁵,
 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridilo, indilo, bencimidazilo, o pirazilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo, o
 - 20 - un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
 - 25 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro o yodo,
 - un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
 - 30 - un grupo CONHalquilo, preferiblemente CONHmetilo,
 - un grupo NHCOalquilo, preferiblemente NHCOMetilo,
 - 35 - un grupo sulfonamida,
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo, o
 - un grupo metanosulfonamida,
 - 40 R¹⁵ representa:
 - un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro,
 - 45 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
 - 50 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo,
 - un grupo trifluoroalquilo de C₁-C₆, preferiblemente trifluorometilo,
 - 55 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazinilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,
 - un grupo sulfonamida, o
 - un grupo metanosulfonamida,
 - 60 - un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,
 - o un grupo heteroarilo, preferiblemente:
 - 65 - un grupo tiofenilo,

- un grupo tiazilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

- un grupo imidazilo,

- un grupo indilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo,

- un grupo pirazilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente etilo, o con un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

- un grupo piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

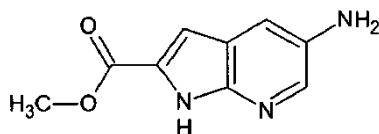
- un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

- un grupo pirimidinilo opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo seleccionado de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

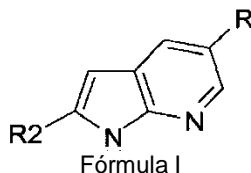
- un grupo bencimidazilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo, o

- un grupo 1-H pirrolo[2,3-b]piridilo,

con la excepción de



En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



en la que R representa:

- un grupo NHCOR¹, o

- un grupo NR³R⁴

en los que

R¹ representa:

- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, flúor o cloro,

- un grupo nitro,

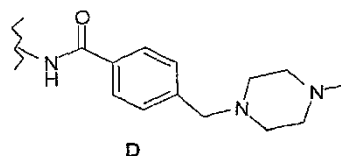
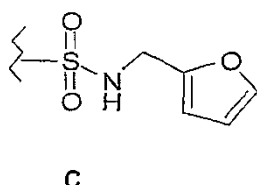
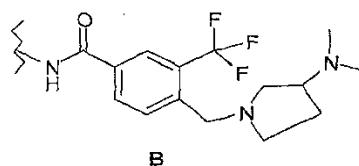
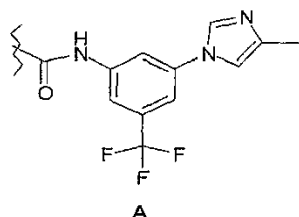
- un grupo ciano,

- un grupo ciano,

- un grupo metiltiazilo,

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,

- un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
- un grupo ariloxi, preferiblemente feniloxi,
- 5 - un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
- un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido, preferiblemente N-metil-sulfonamida,
- 10 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,
- un grupo alquilo lineal o ramificado, preferiblemente de C₁-C₆, preferiblemente metilo, isopropilo,
- 15 - o un grupo seleccionado de los grupos A, B, C o D como se definen a continuación:



- 20 - un grupo heteroarilo, preferiblemente,
 - un grupo piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo sulfanilo, preferiblemente propilsulfanilo,
 - un grupo tiofenilo,
 - 25 - un grupo tiazilo,
 - un grupo imidazilo,
 - 30 - un grupo pirazilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo, preferiblemente metilo,
 - un grupo quinoxalina,
 - un grupo dihidrobenzofuranilo, o
 - 35 - un grupo indilo,
- un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclopropilo,
- 40 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente etilo, isopropilo, o
 - un grupo aralquilo de C₁-C₆, preferiblemente fenilalquilo, preferiblemente fenilmetilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, y/o un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,
 - 45 R² representa:
 - un grupo éster COOR¹⁴,
 - un grupo alquilo CH₂R⁹, CH₂OCOR¹⁰, CH₂NR¹¹R¹²,
 - 50 - un grupo amida CONR⁷R⁸, o
 - un grupo COR¹³,

R⁷ y R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo aminoalquilo de C₁-C₆, preferiblemente N,N-dimetilaminopropilo, o
- un grupo morfolinoalquilo de C₁-C₆, preferiblemente N-morfolinoetilo,

R⁹ representa:

- un grupo heteroarilo, preferiblemente imidazilo o pirrilo,
- un grupo heterocíclico, preferiblemente N-morfolinilo o tetrahidrofuranilo,
- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o
- un grupo hidroxilo,

R¹⁰ representa:

- un grupo heteroarilo, preferiblemente quinoxalina,
- R¹¹ y R¹², que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente terc-butilo,
- un grupo aralquilo, preferiblemente fenilalquilo, preferiblemente fenilmetilo,
- un grupo alcoxilquilo de C₁-C₆, preferiblemente metoxietilo,
- un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclohexilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,
- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,
- un grupo ciano,
- un grupo sulfonamida,

- un grupo nitro,
- un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,
- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o
- un grupo hidroxilo,

- o un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridilo,

R¹³ representa un grupo heterocíclico, preferiblemente N-morfolilo,

R¹⁴ representa:

- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo, o
- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,

R³, R⁴, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno,

- un grupo CH_2R^{15} ,

- un grupo heteroarilo, preferiblemente piridilo, indilo, bencimidazilo, o pirazilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente metilo, o

5

- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi

10

- un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,

15

- un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,

- un grupo CONH alquilo, preferiblemente CONH metilo,

- un grupo NHCO alquilo, preferiblemente NHCO metilo,

20

- un grupo sulfonamida, o

- un grupo metanosulfonamida,

R^{15} representa:

25

- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro,

30

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,

- un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,

35

- un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente metilo,

- un grupo trifluoroalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente trifluorometilo,

- un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazinilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,

40

- un grupo sulfonamida, o

- un grupo metanosulfonamida,

45

- o un grupo heteroarilo, preferiblemente:

- un grupo tiofenilo,

50

- un grupo tiazilo,

- un grupo imidazilo,

- un grupo indilo,

55

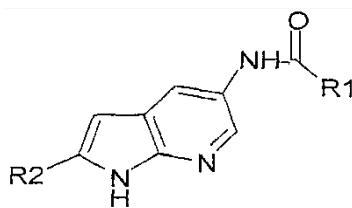
- un grupo pirazilo,

- un grupo piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o

- un grupo seleccionado de los grupos A, B, C y D como se definen anteriormente.

60

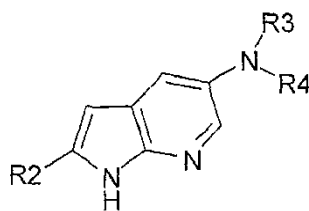
Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula II:



Fórmula II

5 en la que R¹ y R² representan los grupos como se definen previamente, con respecto a la fórmula I o a su primera realización presentada anteriormente.

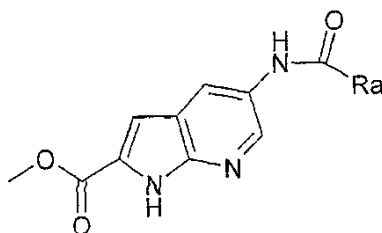
Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula III:



Fórmula III

10 en la que R², R³ y R⁴ representan los grupos como se definen previamente, con respecto a la fórmula I o a su primera realización presentada anteriormente.

15 Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula IV:



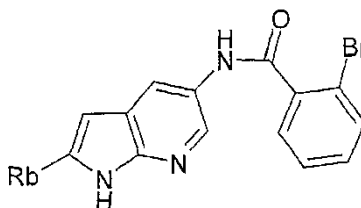
Fórmula IV

20 en la que Ra representa:

- 25 - un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclopropilo,
- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente etilo, isopropilo,
- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - 30 - un grupo ciano,
 - un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, bromo o cloro,
 - un grupo metiltiazilo,
 - 35 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
 - 40 - un grupo ariloxi, preferiblemente feniloxi,
 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazinilo opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,
 - 45 - un grupo alquilo, preferiblemente de C₁-C₆, preferiblemente metilo,

- un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
- un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido, preferiblemente N-metil-sulfonamida, o
- un grupo seleccionado de los grupos A, B, C y D como se definen anteriormente,
- un grupo heteroarilo, preferiblemente:
 - un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo sulfanilo, preferiblemente propilsulfanilo,
 - un grupo tiofenilo,
 - un grupo tiazilo,
 - un grupo imidazilo,
 - un grupo pirazilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo, preferiblemente metilo,
 - un grupo dihidrobenzofuranilo, o
 - un grupo indilo,
 - o un grupo CH₂-fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi; un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula V:



Fórmula V

en la que Rb representa:

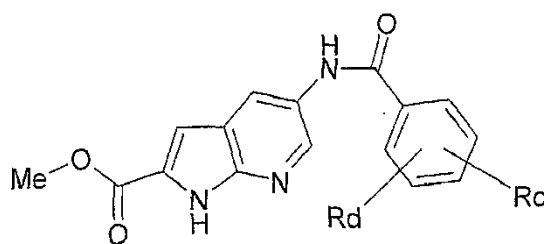
- un grupo éster, preferiblemente éster metílico,
- un grupo CH₂E,
- un grupo CH₂OCOG, o
- un grupo amida CONHI,

E representa:

- un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
- un grupo amina secundaria sustituido con:
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente terc-butilo,
 - un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclohexilo, no sustituido o sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆, un metilo,
 - un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o bromo,

- un grupo ciano,
- un grupo nitro,
- 5 - un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,
- un grupo hidroxilo,
- 10 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
- un grupo amina terciaria dimetilamina, o
- un grupo sulfonamida,
- 15 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridilo, y/o
- un grupo aralquilo, preferiblemente fenilalquilo, preferiblemente fenilmetilo,
- 20 - un grupo amina terciaria disustituido con un grupo alcoxialquilo, preferiblemente metoxipropilo,
- un grupo heterocíclico, preferiblemente morfolilo, tetrahidrofurano,
- o un grupo heteroarilo, preferiblemente pirrilo, imidazilo,
- 25 G representa un grupo heteroarilo, preferiblemente quinoxalina,
- I representa un grupo aminoalquilo, preferiblemente N-dimetilaminopropilo.

30 Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula VI:

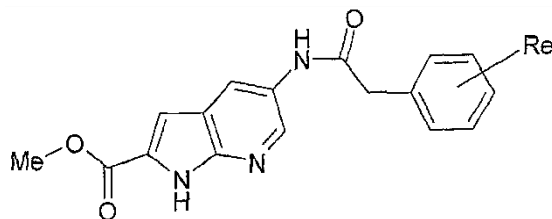


Fórmula VI

- 35 en la que
- Rd y Rc, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
- 40 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo nitro,
 - un grupo ciano,
 - 45 - un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, bromo o cloro,
 - un grupo metiltiazilo,
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente metilo o isopropilo,
 - 50 - un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
 - un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido, preferiblemente N-metilsulfonamida,
 - 55 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazinilo opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,
 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,

- un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
 - un grupo seleccionado de los grupos A, B, C o D como se definen anteriormente, o
 - un grupo ariloxi, preferiblemente feniloxi,
- o Rd y Rc forman, con el fenilo, un anillo de dihidrobenzofurano o indol.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula VII:



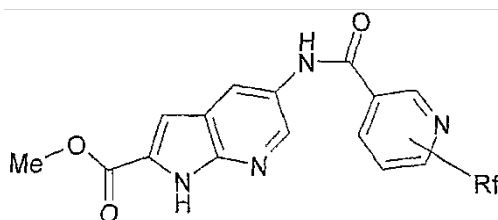
Fórmula VII

en la que

Re representa:

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o
- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula VIII:



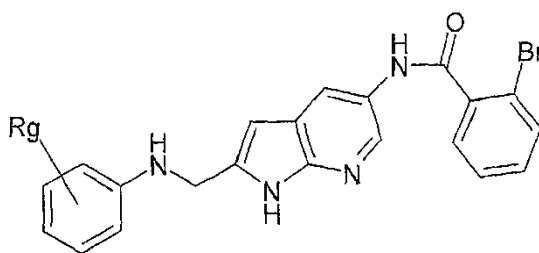
Fórmula VIII

en la que

Rf representa:

- un átomo de hidrógeno, o
- un grupo sulfenilo, preferiblemente propilsulfenilo.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula IX:



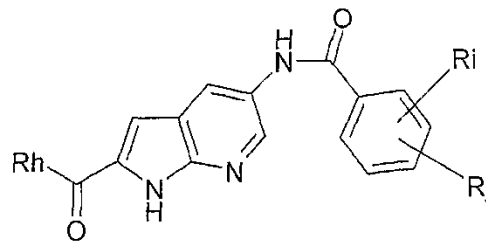
Fórmula IX

en la que

Rg representa:

- 5 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,
- un grupo nitro,
- un grupo ciano,
- 10 - un grupo sulfonamida,
- un átomo de hidrógeno,
- 15 - un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,
- un grupo hidroxilo, o
- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi.

20 Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula X:



Fórmula X

- 25 en la que
 - 30 Ri y Rj, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, flúor o cloro,
 - un grupo nitro,
 - 35 - un grupo metiltiazilo,
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo ariloxi, preferiblemente feniloxi,
 - 40 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
 - 45 - un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,
 - un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
 - un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido, preferiblemente N-metilsulfonamida,
 - 50 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridazinilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente cloro,
 - un grupo seleccionado de los grupos A, B, C o D como se definen anteriormente, o
 - 55 - un grupo ciano,
- o Ri y Rj forman, con el fenilo, un anillo de dihidrobenzofurano, indol o quinoxalina.

Rh representa:

- 5
- un grupo N-morfolilo,
 - un grupo amina primaria,
 - un grupo amina secundaria NHJ, o
- 10
- OK,

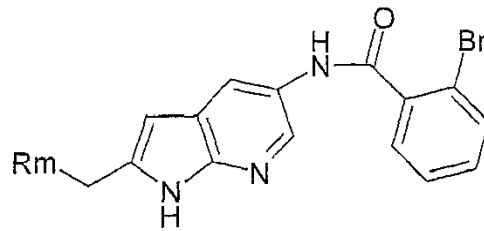
J representa:

- 15
- un grupo aminoalquilo, preferiblemente N,N-dimetilaminopropilo, o
 - un grupo N-morfolinoalquilo, preferiblemente N-morfolinoetilo,

K representa:

- 20
- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con un alcoxi, preferiblemente metoxi, o
 - un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo.

25 Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula XI:



Fórmula XI

30 en la que

Rm representa:

- 35
- un grupo hidroxilo,
 - un grupo heteroarilo, preferiblemente pirrilo o imidazilo,
 - un grupo heterocíclico, preferiblemente trihidrofurano o N-morfolilo,
- 40
- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
 - un grupo amina secundaria sustituido con:
 - 45 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente terc-butilo,
 - un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclohexilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, preferiblemente metilo,
 - un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con:
 - 50 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,
 - un grupo ciano,
 - 55 - un grupo sulfonamida,
 - un grupo nitro,

- un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,

- un grupo hidroxilo, o

5 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,

- un grupo heteroarilo, preferiblemente piridilo, o

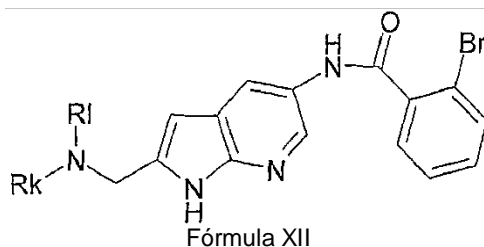
- un grupo fenilalquilo, preferiblemente fenilmetilo,

10 - un grupo amina terciaria N,N-dimetoxipropilamina, o

- un grupo OCOL

15 L representa un grupo heteroarilo, preferiblemente quinoxalina.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula XII:



20

en la que

25 RI y Rk, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un grupo alcoxilquilo, preferiblemente metoxipropilo,

- un átomo de hidrógeno,

30 - un grupo cicloalquilo, preferiblemente ciclohexilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,

- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con:

35 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo,

- un grupo ciano,

40 - un grupo nitro,

- un grupo sulfonamida,

- un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente metilo,

45 - un grupo hidroxilo, o

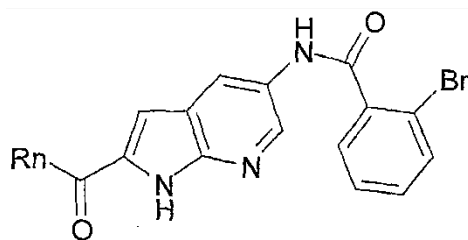
- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,

50 - un grupo heteroarilo, preferiblemente piridilo,

- un grupo aralquilo, preferiblemente fenilmetilo, o

55 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente terc-butilo; o RI y Rk forman, con N, un grupo morfolilo.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula XIII:



Fórmula XIII

en la que

5

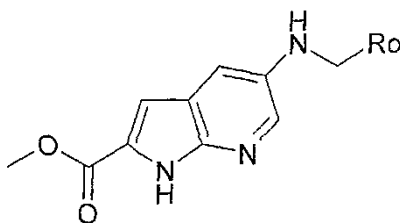
Rn representa:

- un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, o

10

- un grupo amina secundaria, preferiblemente N,N-dimetilpropilamina.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula XIV:



Fórmula XIV

en la que Ro representa:

20

- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con:

- un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o cloro,

25

- un grupo alcoxilo, preferiblemente metoxi,

- un grupo alquilo lineal o ramificado, preferiblemente un grupo alquilo de C1-C6, preferiblemente un grupo metilo,

30

- un grupo trifluoroalquilo de C1-C6, preferiblemente trifluorometilo,

- un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,

- un grupo sulfonamida,

35

- un grupo metilsulfonamida,

- un grupo escogido del grupo A, B, C, D o E como se define anteriormente,

- un grupo heteroarilo, preferiblemente:

40

- un grupo tiazilo, sustituido o no, preferiblemente sustituido con un grupo escogido de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

45

- un grupo tiofenilo,

- un grupo imidazilo,

- un grupo indilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, preferiblemente metilo,

50

- un grupo pirazolo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo escogido de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente, o con un alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, preferiblemente etilo,

5 - un grupo bencimidazilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo alquilo de C1-C6, preferiblemente metilo,

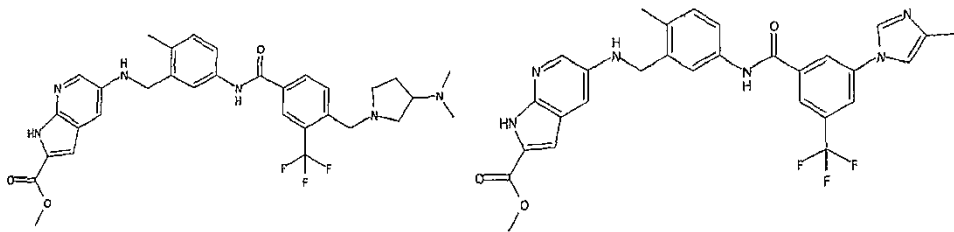
- un grupo piridilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo escogido de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

10 - un grupo pirimidinilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con un grupo escogido de los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

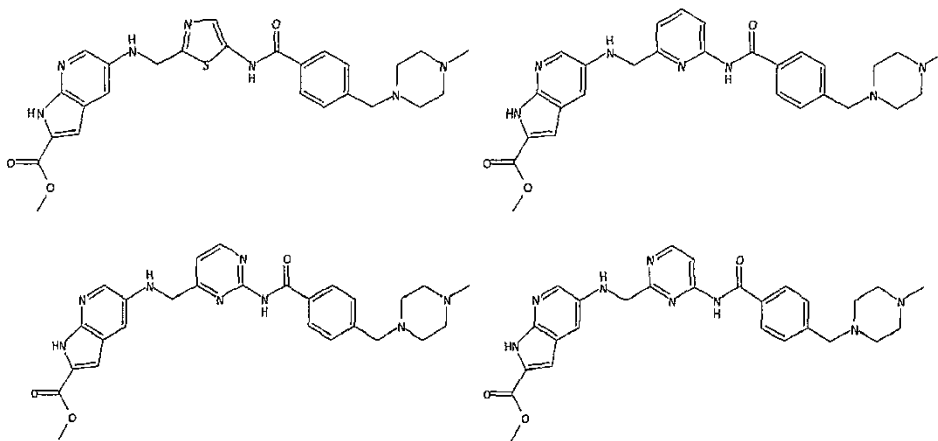
- un grupo 1-Hpirrolo[2,3-b]piridilo.

15

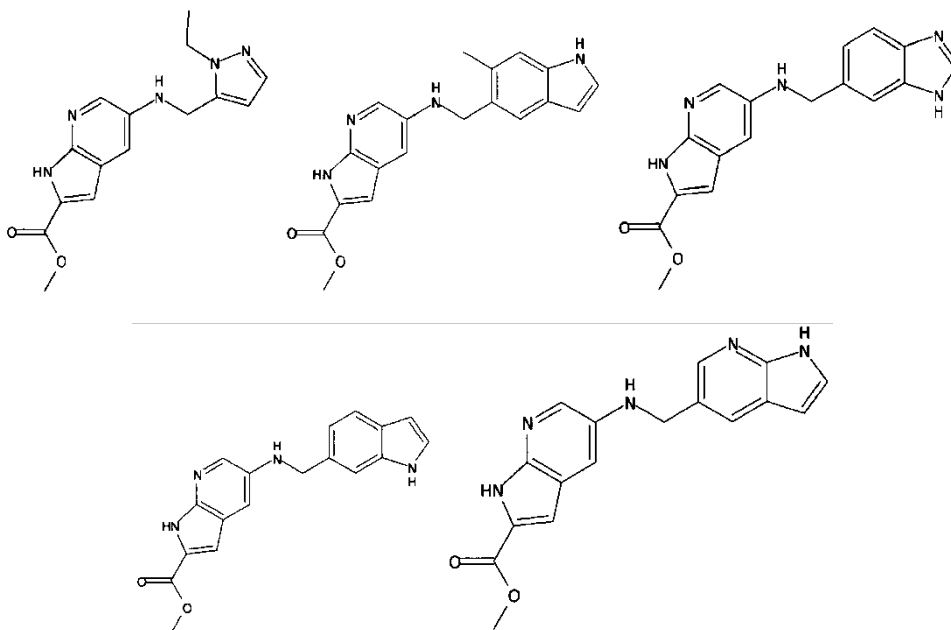
En una forma de realización, el compuesto de fórmula XIV se selecciona entre:



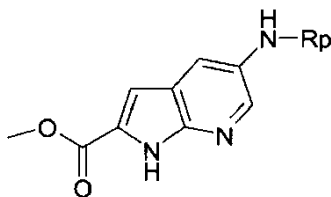
20



25



Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula XV:

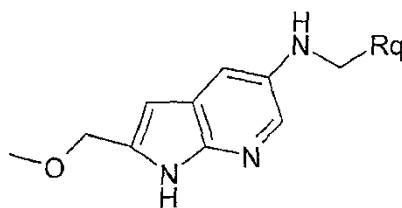


Fórmula XV

en la que Rp representa:

- un grupo heteroarilo, preferiblemente un grupo piridilo,
- un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido, con:
 - un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi, preferiblemente trifluorometoxi,
 - un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, cloro o yodo,
 - un grupo trifluoroalquilo, preferiblemente trifluorometilo,
 - un grupo CONHalquilo, preferiblemente CONHmetilo,
 - un grupo NHCOalquilo, preferiblemente NHCOmetilo,
 - un grupo sulfonamida,
 - un grupo alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, preferiblemente metilo, o
 - un grupo metanosulfonamida.

Según una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante los compuestos de fórmula XVI:

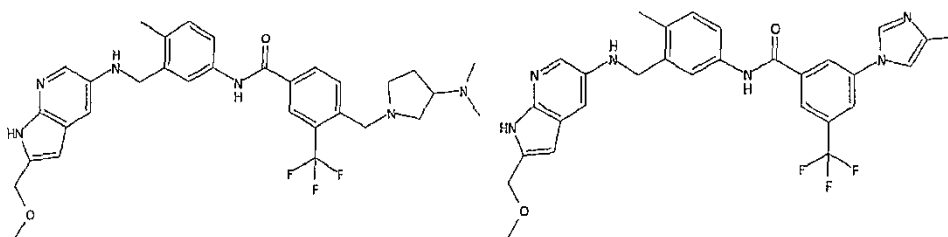


Fórmula XVI

en la que Rq representa:

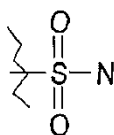
- un grupo arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente mono- o polisustituido, preferiblemente con:
 - un grupo alquilo lineal o ramificado, preferiblemente un grupo alquilo de C1-C6, preferiblemente un grupo metilo,
 - un grupo escogido del grupo A, B, C, D o E como se define anteriormente.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula XVI se seleccionan entre:

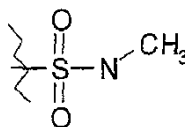


En general, se usan las siguientes definiciones:

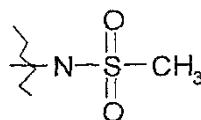
- 5 - "grupo alquilo": grupo alifático saturado lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, isopropilo, etc.
- "grupo cicloalquilo": grupo alquilo cíclico de 3 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, etc.
- 10 - "grupo arilo ": grupo aromático cíclico (mono- o policíclico) que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden mencionar fenilo, naftilo, etc.
- "grupo heteroarilo": grupo aromático cíclico (mono- o policíclico) que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono y entre 1 y 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Como ejemplos, se pueden mencionar: piridina, tiofeno, tiazol, imidazol, pirazol, pirrol, quinolina, indol, piridazina, quinoxalina, dihidrobenzofurano, etc.
- 15 - "grupo heterocíclico": grupo cíclico saturado que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono y entre 1 y 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Como ejemplos, se pueden mencionar: morfolina, tetrahidrofurano, etc.
- 20 - "átomo de halógeno ": flúor, cloro, bromo o yodo.
- "grupo alcoxi": un grupo alquilo unido a un oxígeno. Como ejemplos, se pueden mencionar metoxi, etoxi, etc.
- 25 - "grupo ariloxi": un grupo arilo unido a un oxígeno. Como ejemplos, se pueden mencionar feniloxi, etc.
- "grupo sulfonamida":



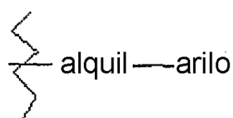
- "grupo N-metil sulfonamida":



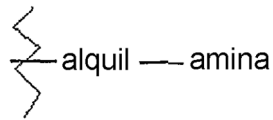
- "grupo metanosulfonamida":



- "grupo aralquilo": un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo

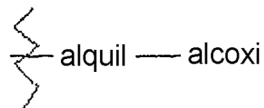


- "grupo aminoalquilo": un grupo alquilo sustituido con un grupo amina

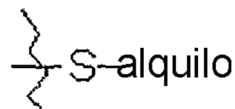


- "grupo hidroxilo": OH

5 - "grupo alcoialquilo": un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi



10 - "grupo sulfanilo":



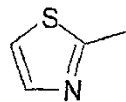
- "fenilo sustituido": un fenilo mono- o polisustituido con:

15 - un átomo de halógeno,

- un grupo nitro $-(NO_2)$,

20 - un grupo ciano (CN),

- un grupo metiltiazilo,



25 - un grupo alcoxi,

- un grupo ariloxi,

- un grupo alquilo,

30 - un grupo sulfonamida,

- un grupo N-metilsulfonamida,

- un grupo metanosulfonamida,

35 - un grupo heteroarilo,

- un grupo hidroxilo,

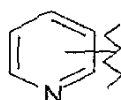
40 - un grupo amina terciaria,

- un grupo $-CONH$ alquilo,

- un grupo $-NHCO$ alquilo, o

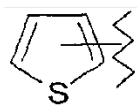
45 - un grupo seleccionado de los grupos A, B, C y D como se definen anteriormente,

- "piridilo": radical derivado de piridina

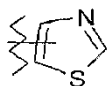


50

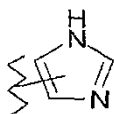
- "tiofenilo": radical derivado de tiofeno



5 - "tiazilo": radical derivado de tiazol

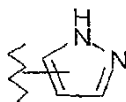


10 - "imidazilo": radical derivado de imidazol



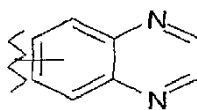
- "pirazilo": radical derivado de pirazol

15

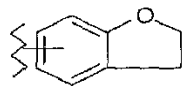


- "quinoxalina":

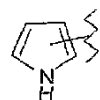
20



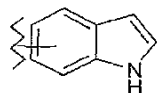
- "dihidrobenzofuranilo": radical derivado de dihidrobenzofurano



25 - "pirrilo": radical derivado de pirrol

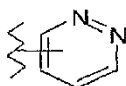


30 - "indilo": radical derivado de indol



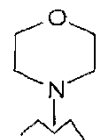
- "piridazinilo": radical derivado de piridazina

35

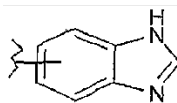


- "N-morfolilo": radical derivado de morfolina

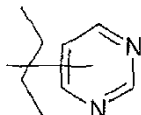
40



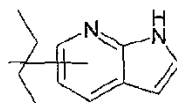
- "bencimidazilo": radical derivado de bencimidazol



5 - "pirimidinilo": radical derivado de pirimidina



10 - "1-Hpirrolo[2,3-b]piridilo": radical derivado de 1-Hpirrolo[2,3-b]piridina



- —, tal enlace sencillo en el compuesto representado corresponde a un grupo metilo

15 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0009, ND0019, ND0020, ND0021, ND0029, ND0031, ND0033, ND0037, ND0038, ND0045, ND0047, ND0057, ND0072, ND0074, ND0076, ND0077, ND0082, ND0085, ND0087, ND0088, ND0089, ND0090, ND0091, ND0093, ND0094, ND0096, ND0098, ND0101, ND0117, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan un porcentaje de inhibición mayor que 50% para cinasa.

20 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0009, ND0019, ND0020, ND0021, ND0029, ND0031, ND0033, ND0037, ND0038, ND0045, ND0047, ND0057, ND0072, ND0074, ND0076, ND0077, ND0082, ND0085, ND0087, ND0088, ND0089, ND0090, ND0091, ND0093, ND0094, ND0096, ND0098, ND0101, ND0117, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan un porcentaje de inhibición mayor que 50% para la cinasa de tipo salvaje (WT) Abl.

25 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en ND0118, ND0119, ND0096. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan un porcentaje de inhibición mayor que 50% para la cinasa Abl T315I.

30 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND009, ND0020, ND0021, ND0037, ND0038, ND0047, ND0057, ND0072, ND0074, ND0076, ND0077, ND0087, ND0088, ND0089, ND0090, ND0091, ND0093, ND0094, ND0096, ND0098, ND0117, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan un porcentaje de inhibición mayor que 50% para la Src cinasa.

35 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0117, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 inferior a 1.10^{-9} M para la cinasa.

40 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0117, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 inferior a 1.10^{-9} M para la cinasa de Abl tipo salvaje.

45 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos que es ND0118. Este compuesto, que se representa más abajo, se caracteriza por que presenta una IC50 inferior a 1.10^{-9} M para Src cinasa.

50 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0072, ND0074, ND0077, ND0087, ND0089, ND0090, ND0096, ND0117, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-7} a 1.10^{-9} M para la cinasa.

55 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0072, ND0074, ND0077, ND0087, ND0089, ND0090, ND0096. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-7} a 1.10^{-9} M para la cinasa Abl de tipo salvaje.

ES 2 540 962 T3

En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0072, ND0074, ND0077, ND0087, ND0089, ND0090, ND0117, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-7} a 1.10^{-9} M para la Src cinasa.

5 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0009, ND0019, ND0020, ND0021, ND0031, ND0037, ND0038, ND0047, ND0057, ND0076, ND0082, ND0085, ND0088, ND0091, ND0093, ND0094, ND0098, ND0096, ND0118, ND0119, ND0077. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-5} a 1.10^{-7} M para la cinasa.

10 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0009, ND0019, ND0020, ND0021, ND0031, ND0037, ND0038, ND0047, ND0057, ND0076, ND0082, ND0085, ND0088, ND0091, ND0093, ND0094, ND0098. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-5} a 1.10^{-7} M para la cinasa Abl de tipo salvaje.

15 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0096, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-5} a 1.10^{-7} M para la cinasa Abl T315I.

20 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0009, ND0057, ND0077, ND0088, ND0091, ND0093, ND0094, ND0096, ND0098. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-5} a 1.10^{-7} M para la cinasa Src T315I.

25 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0006, ND0010, ND0011, ND0029. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 mayor que 1.10^{-5} M para la cinasa Abl de tipo salvaje.

30 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0117, ND0118, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan IC50 inferior a 1.10^{-8} M a 72 hora para la cinasa Bcr-Abl K562.

35 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0117, ND0119, ND0076, ND0087, ND0090, ND0096, ND0072, ND0074, ND0089. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-8} y 1.10^{-6} M para la cinasa Bcr-Abl K562.

40 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0117, ND0119. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-8} y 1.10^{-6} M para la cinasa Bcr-Abl K562 a 24h.

45 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0076, ND0087, ND0090, ND0096, ND0072, ND0074, ND0089. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-8} y 1.10^{-6} M para la cinasa Bcr-Abl K562 a 72h.

50 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0020, ND0076, ND0087, ND0090, ND0096, ND0118. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-6} y 1.10^{-5} M para la cinasa Bcr-Abl K562.

55 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos escogidos del grupo que consiste en: ND0020, ND0076, ND0087, ND0090, ND0096, ND0118. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 comprendida entre 1.10^{-6} y 1.10^{-5} M para la cinasa Bcr-Abl K562 a 24 h.

60 En una forma de realización, la invención se refiere al compuesto ND0020. Este compuesto, que se representa más abajo, se caracterizan por que presenta una IC50 comprendida entre 1.10^{-6} y 1.10^{-5} M para la cinasa Bcr-Abl K562 a 72 h.

65 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto escogido del grupo que consiste en: ND0072, ND0074, ND0089, ND0009. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 mayor que 1.10^{-5} para la cinasa Bcr-Abl K562.

70 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto escogido del grupo que consiste en: ND0072, ND0074, ND0089. Esos compuestos, que se representan más abajo, se caracterizan por que presentan una IC50 mayor que 1.10^{-5} para la cinasa Bcr-Abl K562 a 24 h.

En una forma de realización, la presente invención se refiere al compuesto ND0009. Este compuesto, que se representa más abajo, se caracteriza por que presenta una IC50 mayor que 1.10^{-5} para la cinasa Bcr-Abl K562 a 72 h.

5 En una forma de realización, la presente invención se refiere al compuesto ND0009. Este compuesto, que se representa más abajo, se caracteriza por que presenta una IC50 mayor que 1.10^{-5} para la cinasa Bcr-Abl U937 a 72 h.

10 En una forma de realización, la invención se refiere a compuestos, caracterizados por que se seleccionan del grupo constituido por 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 5-(2-fluoro-6-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, N-(2-((4-hidroxifenilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-bromobenzamida, N-(2-((1H-pirrol-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-bromobenzamida, 2-bromo-N-(2-(metoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida, o 5-(2-bromobenzamido)-N-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.

15 Cuando los compuestos según la invención comprenden uno o más carbonos asimétricos, los compuestos según la invención se pueden obtener en forma de isómeros, y la invención se refiere a los compuestos en todas sus formas, a saber, las formas enantioméricas, diastereoisoméricas, racémicas, o mezclas.

20 Cuando los compuestos comprenden enlaces que dan lugar a isómeros geométricos, la presente invención se refiere a todos los isómeros geométricos, aislados o como una mezcla de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden estar en forma solvatada o en forma no solvatada.

25 Según la invención, todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención están incluidas dentro del alcance de la invención, en particular las sales de ácidos débiles y de bases débiles.

También se describe la utilización de los compuestos según la invención como inhibidores de proteína cinasas.

30 Los compuestos según la invención se pueden usar como inhibidor de la proteína cinasa Abl.

Los compuestos según la invención se pueden usar como inhibidores de proteínas cinasas Src.

35 Los compuestos según la invención se pueden usar en el tratamiento de patologías asociadas con la desregulación de proteína cinasas:

- en el caso de trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos tales como ciertas leucemias,
- en el caso de cánceres hepáticos, pancreáticos, gástricos, esofágicos y gastrointestinales colorrectales,
- 40 - en el caso de cáncer de mama y cáncer de ovarios,
- en el caso de cáncer de pulmón.

45 Según otro aspecto, la invención se refiere a una especialidad farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según la invención. De este modo, los compuestos según la invención se pueden usar como especialidades farmacéuticas en el tratamiento de patologías asociadas con desregulación de proteína cinasas:

- en el caso de trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos tales como ciertas leucemias,
- 50 - en el caso de cánceres hepáticos, pancreáticos, gástricos, esofágicos y gastrointestinales colorrectales,
- en el caso de cáncer de mama y cáncer de ovarios,
- 55 - en el caso de cáncer de pulmón.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

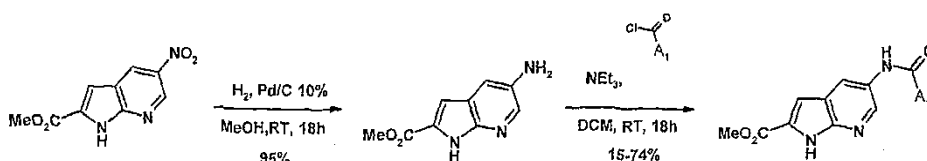
60 "Composición farmacéutica" significa cualquier composición que comprende una dosis eficaz de un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se seleccionan, dependiendo de la forma farmacéutica y del método deseado de administración, a partir de los excipientes habituales conocidos por un experto en la materia.

65 Las composiciones según la invención se pueden usar en el tratamiento de patologías asociadas con desregulación de proteína cinasas:

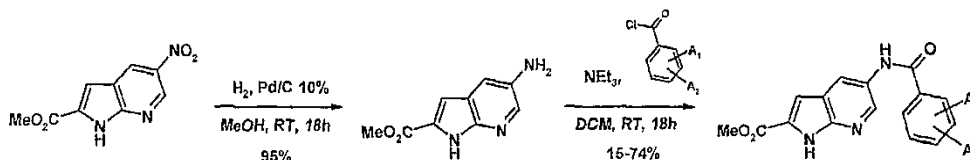
- en el caso de trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos tales como ciertas leucemias,
- en el caso de cánceres hepáticos, pancreáticos, gástricos, esofágicos y gastrointestinales colorrectales,
- en el caso de cáncer de mama y cáncer de ovarios,
- en el caso de cáncer de pulmón.

La invención también se refiere al método de preparación de los compuestos partiendo de 5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (comercialmente disponible de la compañía Azasynth).

En una primera forma de realización, el método según la invención está representado por el esquema 1.



En una forma de realización, el método según la invención está representado por el esquema 1bis.

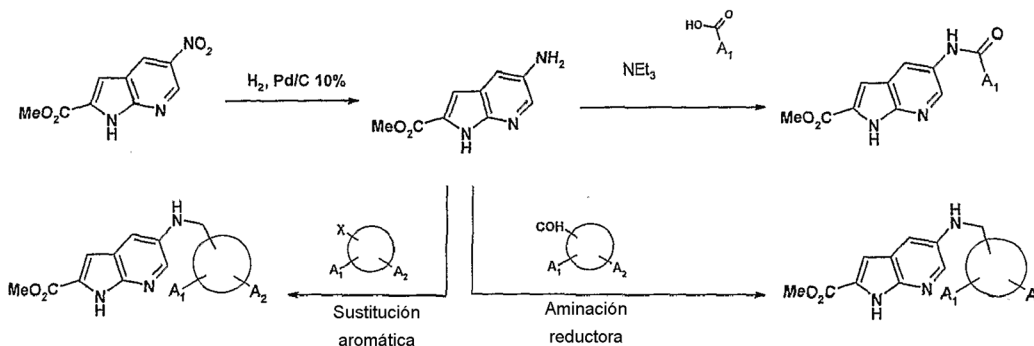


Esquema 1bis

El método comprende al menos las etapas de:

- a) hidrogenar catalíticamente 5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo, en presencia de paladio sobre carbón y en una atmósfera de hidrógeno (Seela, F., Gumbiowski, R. *Heterocycles*, 1989, 29 (4), 795-805)
- b) hacer reaccionar la amina formada con diversos cloruros de acilo para dar las amidas correspondientes con rendimientos que oscilan desde 15 hasta 74% tras la purificación sobre gel de sílice (Mouaddib, A., Joseph, B. et al., *Synthesis*, 2000, (4), 549-556), y
- c) producir y caracterizar el compuesto.

En una segunda forma de realización, el método se representa mediante el esquema 2.



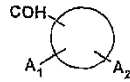
Esquema 2

en el que



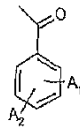
representa un grupo arilo o heteroarilo.

5 En una forma de realización,



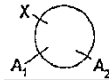
representa

10



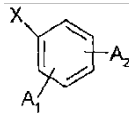
En una forma de realización,

15



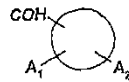
representa

20

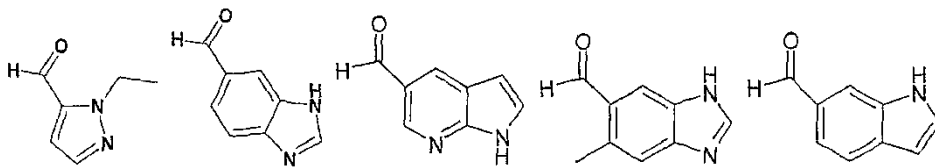


En una forma de realización,

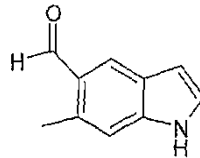
25



representa



30



El procedimiento comprende las siguientes etapas:

35

a) hidrogenar catalíticamente 5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, en presencia de paladio sobre carbón y en una atmósfera de hidrógeno (Seeia, F., Gumbiowski, R. Heterocycles, 1989, 29 (4), 795-805), seguido de la etapa b, c o d,

40

b) hacer reaccionar la amina formada con diversos cloruros de acilo o ácidos carboxílicos para dar las amidas correspondientes con rendimientos que oscilan desde 15 hasta 74% tras la purificación sobre gel de sílice (Mouaddib, A., Joseph, B. et al., Synthesis, 2000, (4), 549-556),

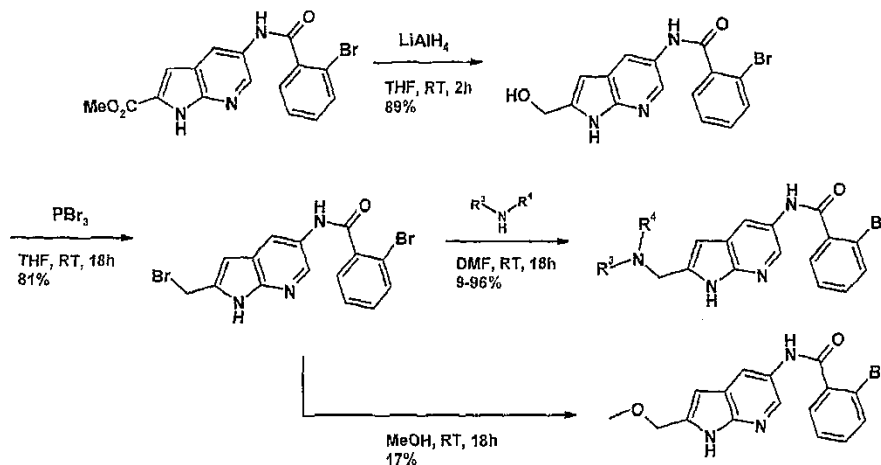
c) llevar a cabo la sustitución aromática de diversos haluros aromáticos mediante el 5-amino-1H-pirrol[2,3-

b]piridin-2-carboxilato de metilo, para dar el compuesto aminoaromático correspondiente (Zhu, Xiao-Qing et al Journal of Physical Chemistry B, 2008, 112(37), 11694-11707),

5 d) aminor de forma reductora el 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo con diversos aldehídos aromáticos en presencia de hidruro de boro, para dar las aminas bencílicas correspondientes (Wang, Dong Mei et al Journal of Combinatorial Chemistry, 2009, 11 (4), 556-575), y

e) producir y caracterizar el compuesto.

10 En una tercera forma de realización, el método está representado por el esquema 3.



Esquema 3

15 El método comprende al menos las etapas de:

a) reducir selectivamente la función éster de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo mediante hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente (Karrer, P., Boettcher, Augusta, Helvetica Chimica Acta, 1953, 36, 570-2),

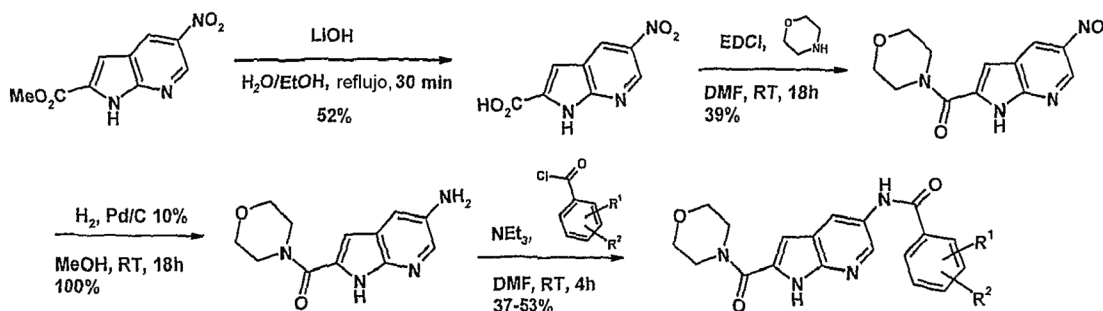
20 b) convertir el alcohol en bromuro de alcano mediante PBr₃, a temperatura ambiente durante 18 h en THF (rendimiento bruto de 81%) (Ku, Jin-Mo; J. et al., Journal of Org Chemistry, 2007, 72 (21), 8115-8118). Esta reacción es seguida por las siguientes etapas c) o d)

25 c) disolver en metanol, para dar el metoxiazaindol obtenido mediante la reacción del disolvente sobre la función halogenada, a temperatura ambiente

30 d) hacer reaccionar el bromuro de alcano con una amina primaria o secundaria en dimetilformamida anhidra, a temperatura ambiente durante 18 h, para dar los 7-azaindoles correspondientes con rendimientos que oscilan desde 9 hasta 96% tras la purificación sobre gel de sílice (Nagarathnam, D., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1992, 29 (6), 1371-3), y

e) producir y caracterizar el compuesto.

35 En una cuarta forma de realización de la invención, el método está representado por el esquema 4.

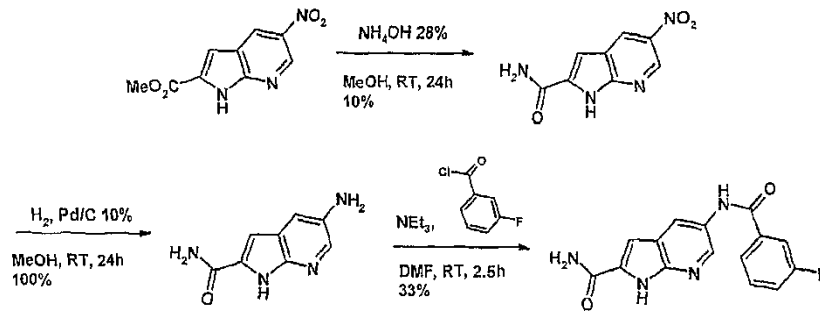


Esquema 4

El método comprende al menos las etapas de

- a) saponificar el éster de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo mediante hidróxido de litio (Kanth, Srihashyam R. et al., Heterocycles 2005, 65 (6), 1415-1423),
- b) el acoplamiento peptídico por medio de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) y morfolina,
- c) hidrogenar la amida obtenida mediante paladio catalítico,
- d) hacer reaccionar el compuesto obtenido con diversos cloruros de acilo, en presencia de trietilamina en dimetilformamida, para obtener los 7-azaindoles deseados, y
- e) producir y caracterizar el compuesto.

En una quinta forma de realización, el método de la invención se representa mediante el esquema 5.

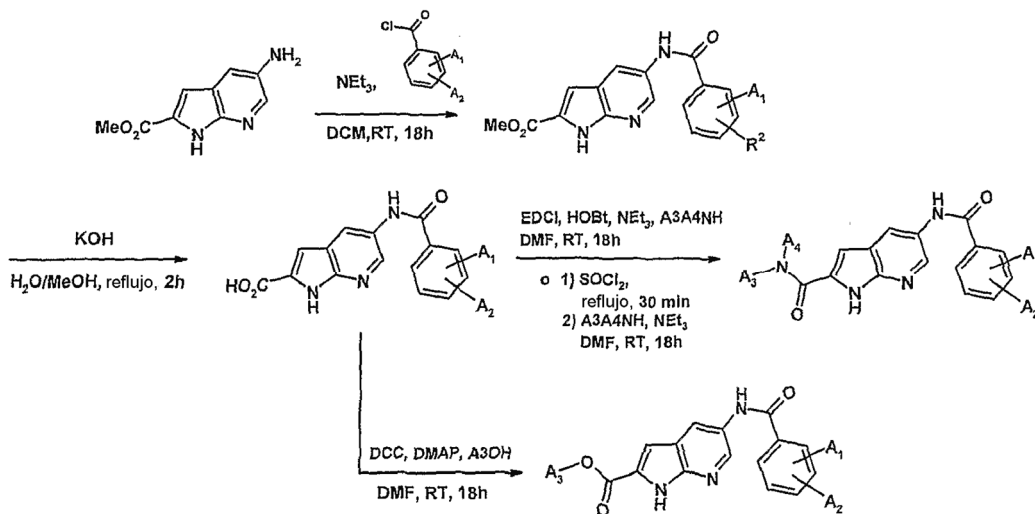


Esquema 5

El método comprende al menos las etapas de:

- a) hacer reaccionar 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo con amoníaco acuoso a temperatura ambiente durante 24 horas para obtener la amida primaria de azaindole,
- b) hidrogenar el compuesto obtenido en Pd/C,
- c) la reacción con 3-fluorobenzoylo para dar el compuesto deseado, y
- d) producir y caracterizar el compuesto.

En una sexta forma de realización, el método de la invención se representa mediante el esquema 6.

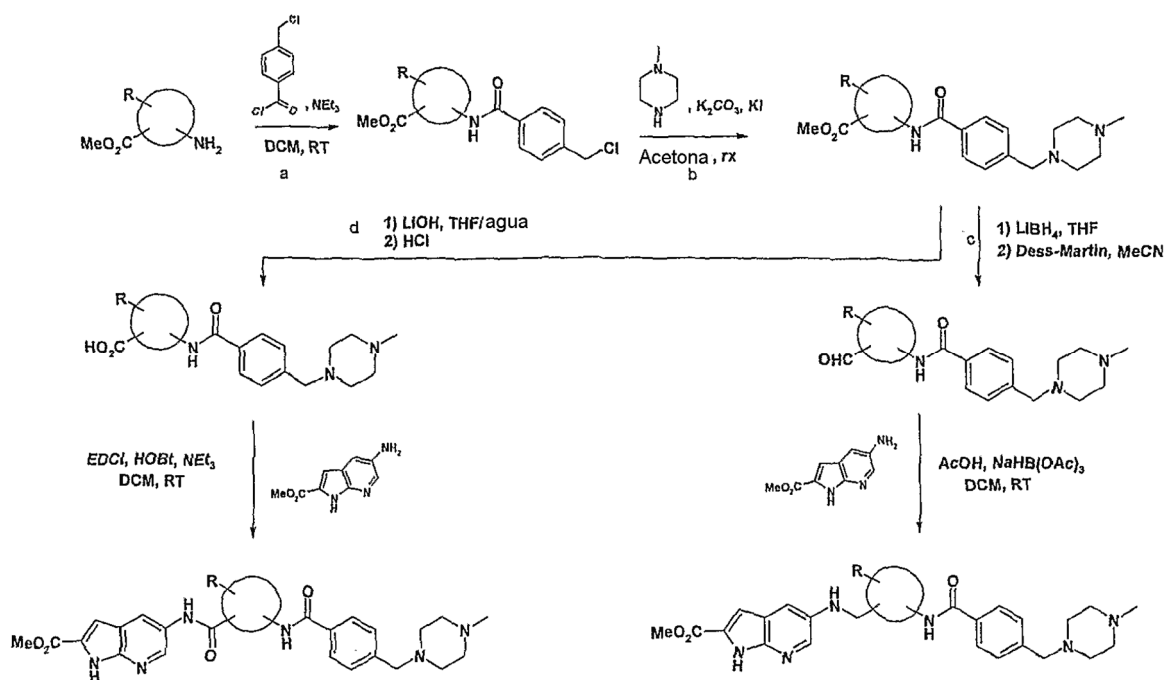


Esquema 6

El método comprende al menos las etapas de:

- a) hacer reaccionar 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo con diversos cloruros de acilo,
- 5 b) saponificar los compuestos obtenidos mediante la acción de hidróxido de potasio a reflujo en una mezcla de agua-metanol,
- c) hacer reaccionar el compuesto obtenido en diversos alcoholes o aminas, y
- 10 d) producir y caracterizar el compuesto.

En una séptima forma de realización, el método de la invención se representa mediante el esquema 7.

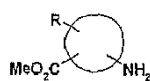


15

Esquema 7

en el que

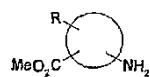
20



representa diversas aminas aromáticas que poseen una función éster sobre el anillo aromático.

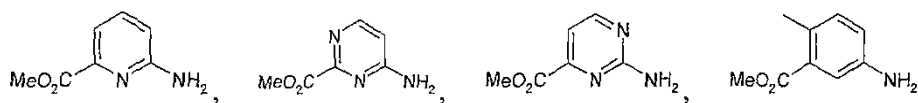
25

En una forma de realización,

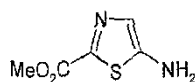


representa:

30



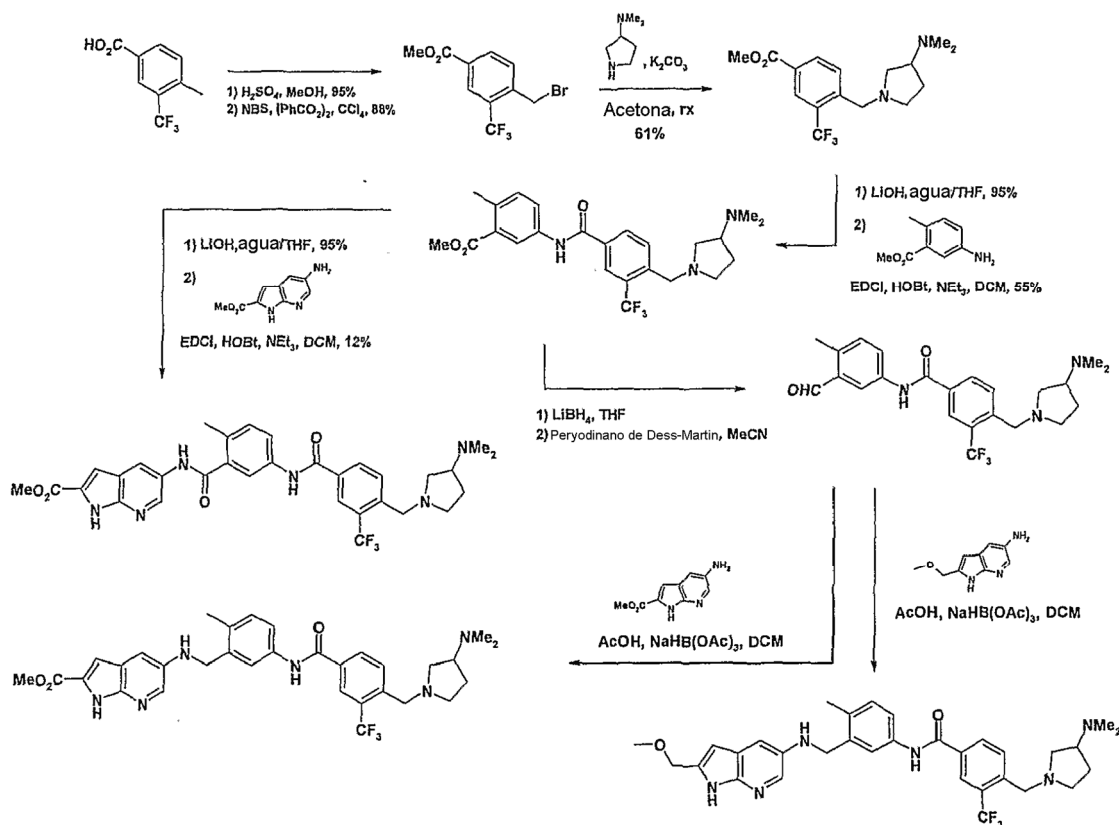
o



El método comprende al menos las etapas de:

- 5 a) la reacción entre diversas aminas aromáticas que poseen una función éster en el anillo aromático y cloruro de 4-(clorometil)benzoilo para dar la amina deseada (Ding, Qiang et al, documento WO2005034869),
- b) sustituir el cloruro de alquilo por N-metilpiperazina (Liu, Yi-Feng et a, Organic Process Research & Development, 2008, 12(3), 490-495), esta etapa es seguida de la etapa c o d
- 10 c) saponificar el éster metílico seguido del acoplamiento peptídico para dar el inhibidor deseado,
- d) reducir el éster metílico a alcohol primario mediante borohidruro de litio (Rosen, Brad M. et al, Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(47), 17500-17521), seguido de la oxidación del alcohol a aldehído mediante el reactivo de Dess-Martin (Bonneau, Anne-Laure et al., documento WO2008146174), seguido de la aminación reductora para dar el inhibidor deseado.
- 15

En una octava forma de realización, el método de la invención se representa mediante el esquema 8.



Esquema 8

El método comprende al menos las etapas de:

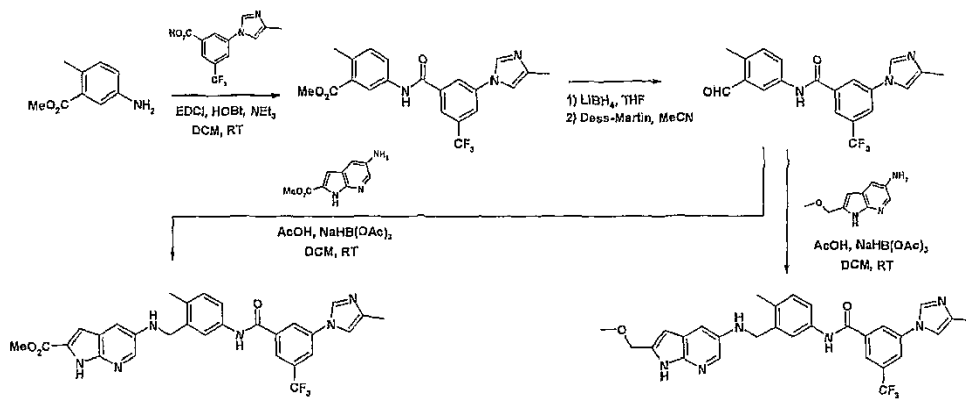
- 25 a) esterificar el ácido 3-(trifluorometil)-4-metilbenzoico en metanol en un medio ácido para dar el éster metílico,
- b) la bromación radical del grupo metilo (Sun, Yewei et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 16(19), 8868-8874),
- 30 c) la sustitución del bromo por dimetilpirrolidina,
- d) saponificar el éster metílico,
- 35 d) el acoplamiento peptídico con 5-amino-2-metilbenzoato de metilo, esta etapa es seguida de la etapa f, g o h,

f) saponificar nuevamente el éster metílico y el acoplamiento peptídico con el 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-carboxilato de metilo para dar el inhibidor deseado,

5 g) reducir el éster metílico a aldehído, seguido de la aminación reductora con 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-carboxilato de metilo para dar el inhibidor deseado,

h) reducir el éster metílico a aldehído, seguido de la aminación reductora con 5-amino-2-metoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

10 En una novena forma de realización, el método de la invención se representa mediante el esquema 9.



Esquema 9

15 El método comprende al menos las etapas de:

a) el acoplamiento peptídico entre 5-amino-2-metilbenzoato de metilo y ácido 3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico (Ding, Qiang et al, documento WO2005039486);

20 b) reducir el éster metílico a alcohol primario con borohidruro de litio,

c) oxidar el alcohol a aldehído con el reactivo de Dess-Martin, esta etapa es seguida de la etapa d o e

25 d) la aminación reductora con 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo,

e) la aminación reductora con 5-amino-2-metoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

La invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de los siguientes ejemplos.

30 Los compuestos de la invención se obtuvieron a partir de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (comercialmente disponible de la compañía Azasynth) en una síntesis de múltiples etapas, si es necesario empleando aparato de síntesis paralela ("Síntesis 1", Heidolph). Los diversos protocolos de síntesis se detallan a continuación junto con las características fisicoquímicas de los compuestos del tipo 7-azaindol obtenidos.

35 Las síntesis y análisis se llevaron a cabo en las siguientes condiciones:

- resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C:

40 Equipo: Bruker Avance 300 (300 MHz); Bruker DPX 200 (200 MHz)

Condiciones de uso: Temperatura ambiente; los desplazamientos químicos expresados en partes por millón (ppm), referencia interna tetrametilsilano (TMS), la multiplicidad de las señales se indica mediante letras en minúscula (singlete s, doblete d, triplete t, cuadruplete q, múltiple m), dimetilsulfóxido d₆, metanol d₄, cloroformo d₁ como disolventes deuterados.

45

- Cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC):

Equipo: Sistema cromatográfico Waters Alliance 2790, detector UV 996

50 Condiciones de uso: Columna Thermo Hypersil C₁₈ (50 x 2,1 mm),

Gradiente de elución de agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9%/0%/0,1% a 19,9%/80%/0,1%)

- Espectrometría de masas (MS):

5 Equipo: Micromass Q-Tof

Condiciones de uso: Electropulverización (ESI) en modo positivo.

- Pesadas:

10 Equipo: Denver Instrument TP214 (precisión 0,1 mg)

Condiciones de uso: Las pesadas se llevaron a cabo hasta el miligramo más próximo.

15 - Síntesis paralela:

Equipo: Heidolph Synthesis 1 (16 reactores)

Condiciones de uso: 16 reacciones en paralelo, temperatura ambiente, evaporación múltiple.

20 - Reacciones a presión:

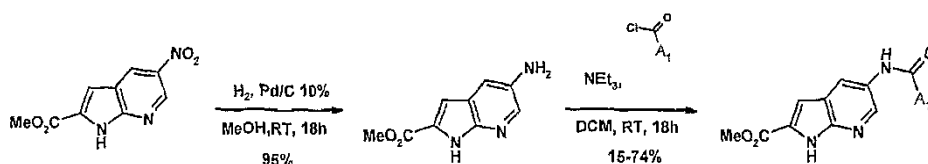
Equipo: Autoclave Parr de 300 ml

25 Condiciones de uso: Hidrogenación a 20 bares de hidrógeno.

Ejemplo A: Síntesis de inhibidores en 2 etapas partiendo del reactivo comercial de la compañía Azasynth

El esquema 10 representa un método general de síntesis de inhibidores de proteína cinasas.

30

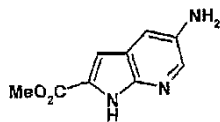


Esquema 10 – Esquema de síntesis general del ejemplo A

35 La primera etapa es una hidrogenación catalítica de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, en presencia de paladio sobre carbón y en atmósfera de hidrógeno (Seela, F.; Gumbiowski, R., Heterocycles 1989, 29 (4), 795-805). El producto se obtiene a un rendimiento bruto de 95%. La segunda etapa se llevó a cabo mediante síntesis paralela. La amina formada durante la primera etapa se hace reaccionar con diversos cloruros de acilo para dar las amidas correspondientes con rendimientos que oscilan desde 15 hasta 74% tras la purificación sobre gel de sílice (Mouaddib, A.; Joseph, B. et al., Síntesis 2000, (4), 549-556).

40

Etapa 1: Preparación de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



45

Un autoclave se carga con 2,9 g (13,12 mmoles) de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (Azasynth), 290 mg de paladio sobre carbón 10% y 200 ml de metanol. La mezcla de reacción se coloca bajo 20 bares de hidrógeno, y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La disolución se filtra entonces sobre Celite, y la Celite se enjuaga con 3 x 100 ml de metanol caliente. El filtrado se evapora a presión reducida. Se obtienen 2,38 g de un sólido amarillo con un rendimiento de 95%.

50

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,98 (brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

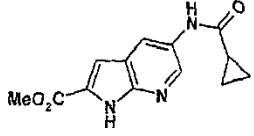
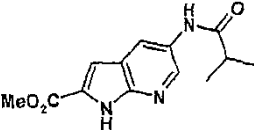
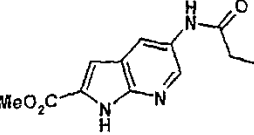
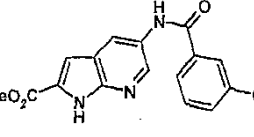
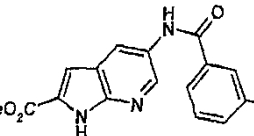
Etapa 2: Preparación del inhibidor partiendo de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo

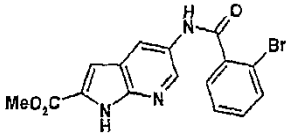
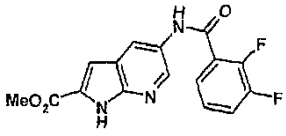
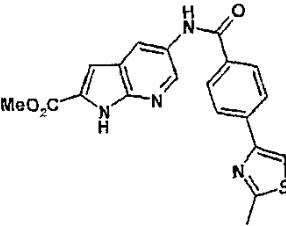
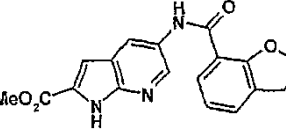
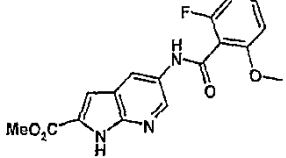
55

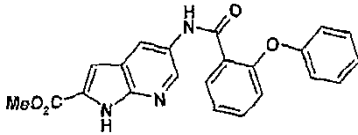
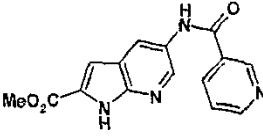
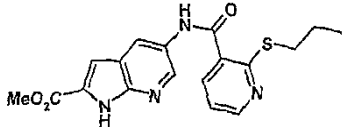
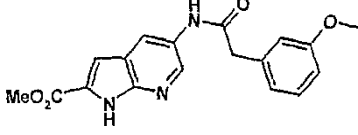
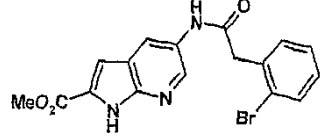
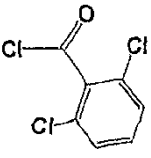
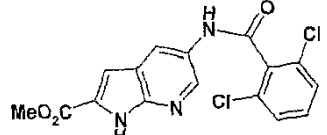
Un reactor se carga con 50 mg de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0,26 mmoles), el reactivo (cloruros de acilo) y 5 ml de diclorometano. Se añaden 56 μl (39 mmoles) de trietilamina a la mezcla de reacción, y

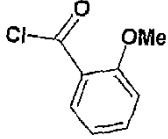
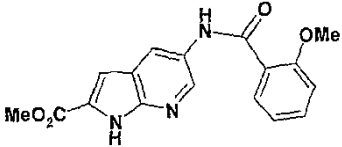
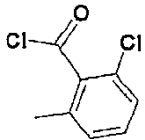
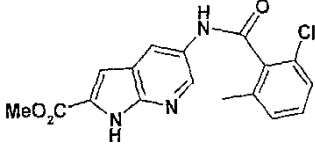
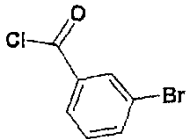
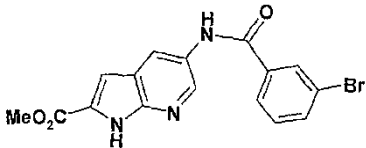
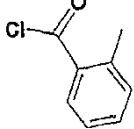
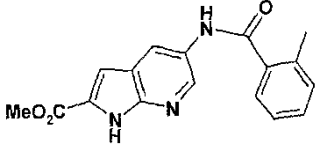
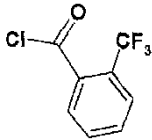
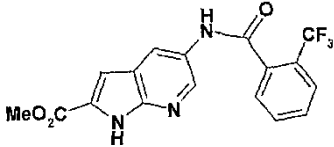
5 ésta se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añaden a la mezcla de reacción 60 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado que se forma se filtra y se enjuaga con un poco de agua. El filtrado se extrae con 3 x 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. Se obtiene un precipitado, que se combina con el precipitado filtrado, y se purifica entonces mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo). La Tabla 1 muestra los diversos inhibidores sintetizados según el esquema de síntesis descrito anteriormente.

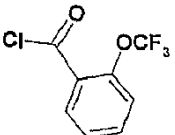
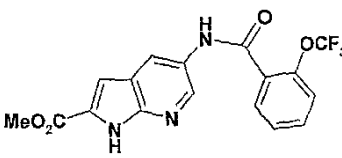
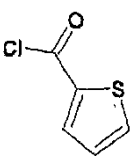
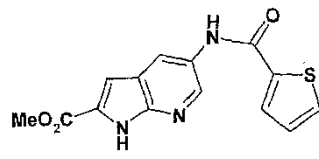
Tabla 1 - Inhibidores obtenidos mediante el Ejemplo A

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 1 ND0044	Cloruro de ciclopropanocarbonilo 26 µl (0,028 mmoles)	5-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  31 mg de un sólido beige (46%); RMN ¹ H (300 MHz, DMSO d ₆): 12,43 (br s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 0,87 (m, 4H); HPLC: 97%; MS (ESI): 260,0 (M+1)
Ejemplo 2 ND0045	30 µl de cloruro de isobutirilo	5-(isobutiramido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  38 mg de sólido beige (54%). HPLC: 97%. MS (ESI): 262,2(M+1)
Ejemplo 3 ND0046	25 µl de cloruro de propionilo 22	5-(propionamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  22 mg de sólido blanco (54%). HPLC: 83%. MS (ESI): 247,2 (M+1)
Ejemplo 4 ND0051	48 mg de 3-cloruro de cianobenzoilo	5-(3-cianobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  18 mg de sólido amarillo (22%). RMN ¹ H (300 MHz, DMSO d ₆): 12,54 (br s, 1H), 10,67 (br s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,89 (s, 3H). HPLC: 96%. MS (ESI): 321,2 (M+1)
Ejemplo 5 ND0053	45 mg de 3-cloruro de fluorobenzoilo	5-(3-fluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  19 mg de sólido amarillo (23%). HPLC: 100%. MS (ESI): 314,2(M+1)

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 6 ND0020	63 mg de 2-cloruro de bromobenzoilo	<p>5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>33 mg de sólido beige (74%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 12,52 (br s, 1H), 10,65 (br s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,62-7,41 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 3,89 (s, 3H). HPLC: 95%. MS (ESI): 373,8; 375,8 (M+1) 338,2(M+1)</p>
Ejemplo 7 ND0061	usando 51 mg de cloruro de 2,3-difluorobenzoilo	<p>5-(2,3-difluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>26 mg de sólido beige (59%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 12,61 (br s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,75-7,58 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,95 (s, 3H). HPLC: 100%. MS (ESI): 332,2(M+1)</p>
Ejemplo 8 ND0054	68 mg de cloruro de 4-(2-metiltiazol-4-il)benzoilo	<p>5-(4-(2-metiltiazol-4-il)benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>26 mg de sólido beige (25%). HPLC: 75%. MS (ESI): 393,2 (M+1)</p>
Ejemplo 9 ND0062	52 mg de cloruro de 2,3-dihidrobenzofuran-7-carbonilo	<p>5-(2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>24 mg de sólido marrón (15%). HPLC: 100%. MS (ESI): 338,2(M+1)</p>
Ejemplo 10 ND0047	54 mg de cloruro de 2-fluoro-6-metoxibenzoilo	<p>5-(2-fluoro-6-metoxibenzoamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>30 mg de sólido blanco (33%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 12,50 (br s, 1H), 10,67 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). HPLC: 99%. MS (ESI): 344,2 (M+1)</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 11 ND0059	67 mg de cloruro de 2-fenoxibenzoilo	<p>5-(2-fenoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>28 mg de sólido marrón (28%). HPLC: 91%. MS (ESI): 388,2 (M+1)</p>
Ejemplo 12 ND0050	51 mg de hidrocloreuro de cloruro de nicotinoilo	<p>5-(nicotinamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>15 mg de sólido marrón (20%). HPLC: 100%. MS (ESI): 297,2(M+1)</p>
Ejemplo 13 ND0060	62 mg de cloruro de 2-(propiltio)piridin-3-carbonilo	<p>5-(2-(propiltio)piridin-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>60 mg de sólido beige (28%). HPLC: 98%, MS (ESI): 373,1 (M+1)</p>
Ejemplo 14 ND0063	45 µl de cloruro de 2-(3-metoxifenil)-acetilo	<p>5-(2-(3-metoxifenil)acetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>22 mg de sólido beige (27%). HPLC: 100%. MS (ESI): 340,2(M+1)</p>
Ejemplo 15 ND0064	43 µl de 2-(2-bromofenil)-acetilo	<p>5-(2-(2-bromofenil)acetamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>19 mg de sólido marrón (24%). HPLC: 93%. MS (ESI): 388,1; 390,1 (M+1)</p>
Ejemplo 44 ND0072		<p>5-(2,6-diclorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>12 mg de producto (12%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,55 (br s, 1H), 10,92 (br s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,63-7,50 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 3,90 (s, 3H); HPLC: 97%; MS: 365,9 (M+1)</p>

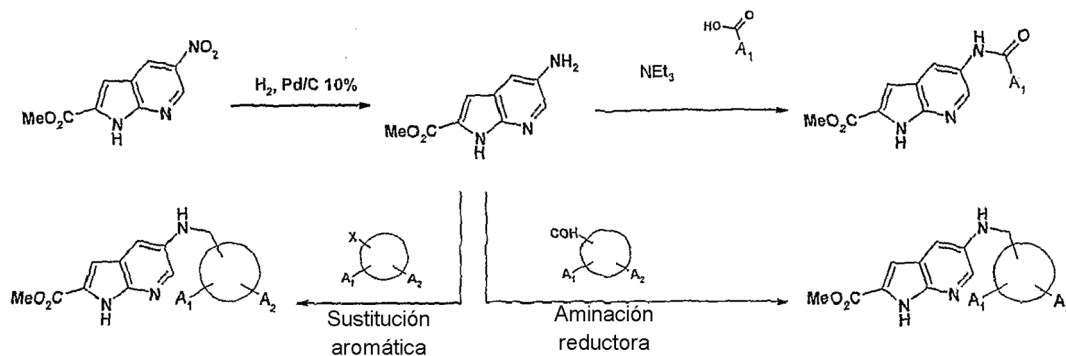
Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 45 ND0073		<p>5-(2-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>30 mg de producto (35%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d6): 12,48 (br s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 8,6 (s, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); HPLC: 97%; MS: 326,0 (M+1)</p>
Ejemplo 46 ND0074		<p>5-(2-cloro-6-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>10 mg de producto (20%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d6): 12,53 (br s, 1H), 10,70 (br s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); HPLC: 96%; MS: 343,6 (M+1)</p>
Ejemplo 47 ND0075		<p>5-(3-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>30 mg de producto (30%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d6): 12,50 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,90 (s, 3H); HPLC: 95%; MS: 375,9 (M+1)</p>
Ejemplo 48 ND0076		<p>5-(2-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>40 mg de producto (49%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d6): 12,50 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); HPLC: 95%; MS: 310,1 (M+1)</p>
Ejemplo 49 ND0077		<p>5-(2-(trifluorometil)benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>20 mg de producto (21 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d6): 12,53 (br s, 1H), 10,68 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,90-7,70 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); HPLC: 97%; MS: 364,0 (M+1)</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 50 ND0078		5-(2-(trifluorometoxi)benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  40 mg de producto (40%); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO d6): 12,52 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,90 (s, 3H); HPLC: 98%; MS: 380,0 (M+1)
Ejemplo 51 ND0079		5-(tiopen-2-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  30 mg de producto (40%); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO d6): 12,50 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,87 (s, 3H); HPLC: 95%; MS: 302,1 (M+1)

Ejemplo A1: Síntesis de inhibidores en 2 etapas partiendo del reactivo comercial de la compañía Azasynth

El Esquema 11 representa un método general de síntesis de inhibidores de proteína cinasas.

5



Esquema 11

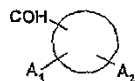
10 en el que



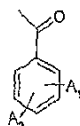
representa un grupo arilo o heteroarilo.

15

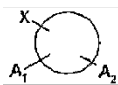
En una forma de realización,



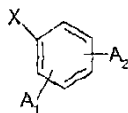
20 representa



En una forma de realización,

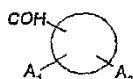


5 representa



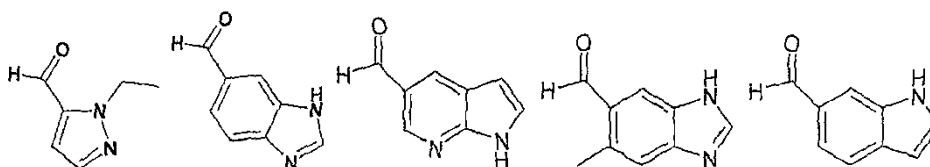
En una forma de realización,

10



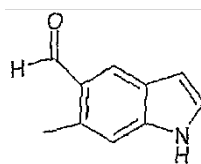
representa

15



o

20



25

La primera etapa es una hidrogenación catalítica de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, en presencia de paladio sobre carbón y en atmósfera de hidrógeno (Seela, F.; Gumbiowski, R., Heterocycles 1989, 29 (4), 795-805). El producto se obtiene con un rendimiento bruto de 95%. La segunda etapa se llevó a cabo mediante síntesis paralela y podría ser la formación de amidoazaindol mediante acoplamiento peptídico, o la formación de arilaminoazaindol o heteroarilaminoazaindol mediante sustitución aromática nucleófila, o la formación de bencilaminoazaindol mediante aminación reductora. Los siguientes ejemplos permitirán comprender mejor la invención.

30

La primera etapa es la misma que en el ejemplo A anterior.

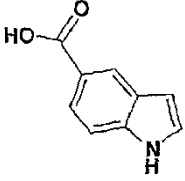
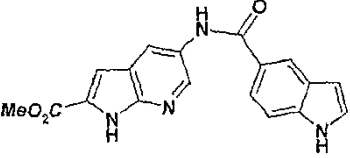
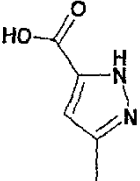
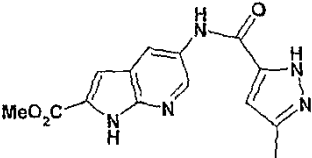
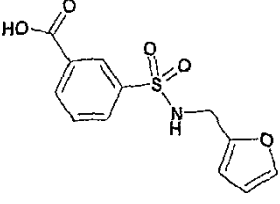
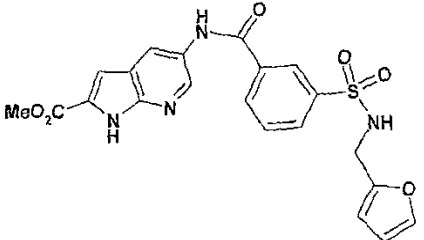
Opción 1: Etapa 2: Preparación del inhibidor partiendo de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo con ácidos carboxílicos (acoplamiento peptídico)

35

Un reactor se carga con 25 mg (0,13 mmoles) de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, un equivalente de un ácido carboxílico, 1,5 equivalentes de hidroxibenzotriazol, 1,5 equivalentes de hidrogenocarbonato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y 2 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida. La disolución se mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el producto bruto se purifica directamente sobre HPLC preparativa.

40

La siguiente tabla 2 reagrupa el inhibidor sintetizado siguiendo este protocolo.

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0082 52		5-(1H-indol-5-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  40 mg de producto (91%); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO d ₆): 12,45 (br s, 1H), 11,40 (br s, 1H), 10,25 (br s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,87 (s, 3H); HPLC: 98%; MS: 335,2 (M+1)
Ejemplo ND0085 53		5-(3-metil-1H-pirazol-6-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  20 mg de producto (51%); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO d ₆): 12,44 (br s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); HPLC: 91%; MS: 300,2 (M+1)
Ejemplo ND0086 54		5-(3-((2-furilmetil)amino)sulfonil)benzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  15 mg de producto (25%); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO d ₆): 12,50 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); HPLC: 94%; MS: 455,1 (M+1)

Opción 2: Etapa 2: Protocolo general para la preparación de ácido bencílico mediante aminación reductora

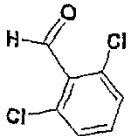
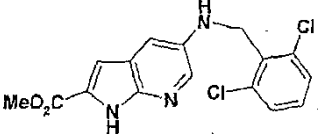
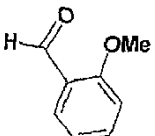
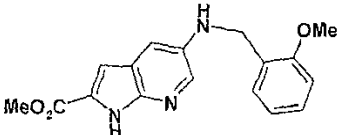
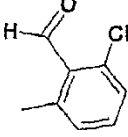
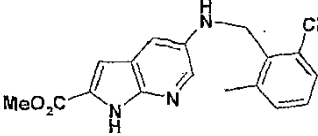
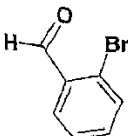
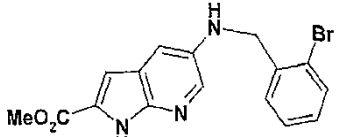
5

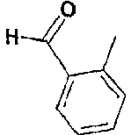
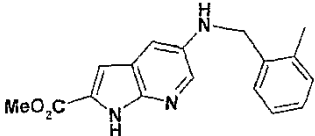
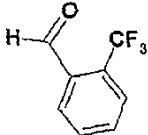
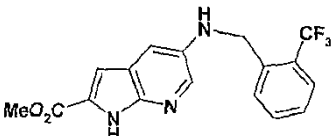
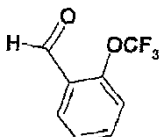
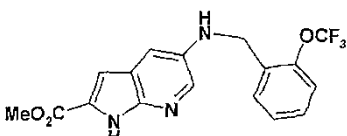
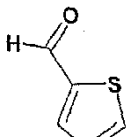
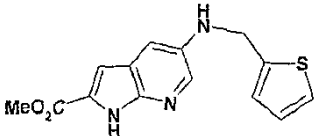
Un reactor se carga con 25 mg (0,13 mmoles) de 5-amino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 1 equivalente de aldehído y 1 ml de metanol. Se añade 1 equivalente de ácido acético, y la mezcla de reacción se mezcla entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que la base de Schiff se confirma mediante análisis de MS, se añaden 1,5 equivalentes de cianoborohidruro de sodio, y la mezcla se mezcla entonces a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio reaccionante se purifica entonces mediante HPLC preparativa.

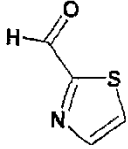
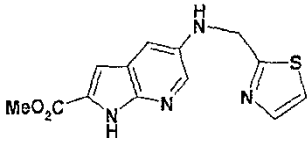
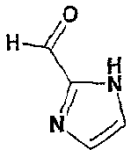
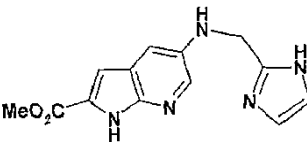
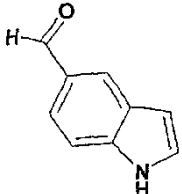
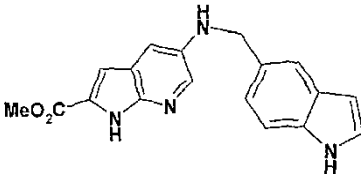
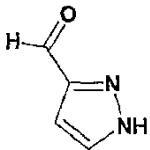
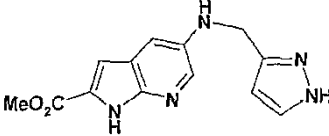
10

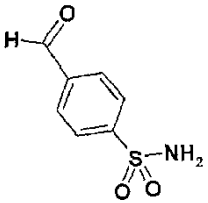
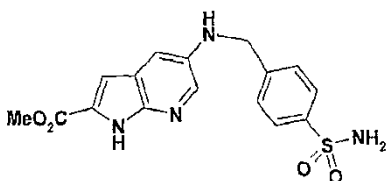
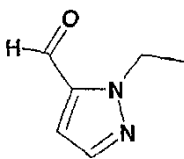
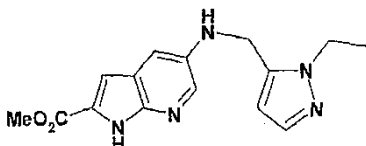
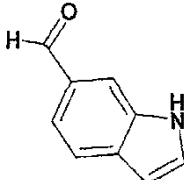
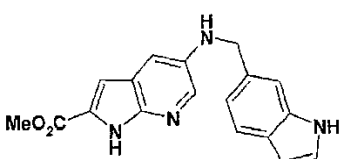
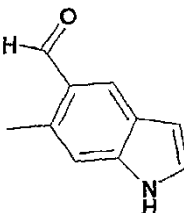
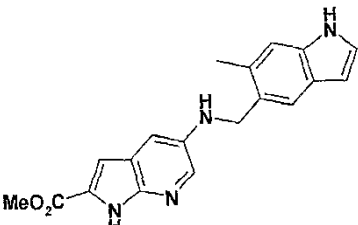
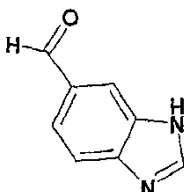
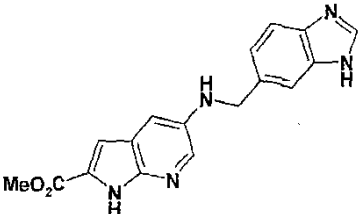
La tabla 3 siguiente reagrupa el inhibidor sintetizado siguiendo este protocolo.

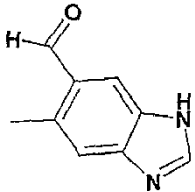
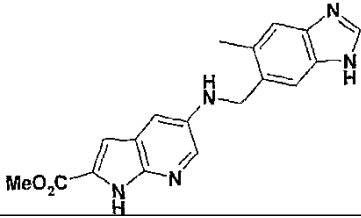
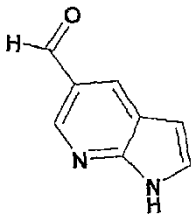
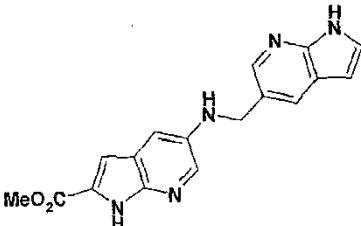
Tabla 3

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 55 ND0087		<p>5-(2,6-diclorobencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>15 mg de producto (33%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,07 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 92%; MS: 352,1 (M+1)</p>
Ejemplo 56 ND0088		<p>5-(2-metoxibencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>30 mg de producto (73%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,00 (br s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,08-6,85 (m, 4H), 6,02 (br s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 92%; MS: 312,1 (M+1)</p>
Ejemplo 57 ND0089		<p>5-(2-cloro-6-metilbencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>25 mg de producto (58%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,05 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,36-7,20 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,58 (br s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); HPLC: 92%; MS: 330,1 (M+1)</p>
Ejemplo 58 ND0057		<p>5-(2-bromobencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>20 mg de producto (42%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,02 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 94%; MS: 361,0 (M+1)</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0090 59		<p>5-(2-metilbencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>15 mg de producto (38%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,02 (br s, 1 H), 8,08 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,99 (br s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); HPLC: 93%; MS: 296,2 (M+1)</p>
Ejemplo ND0091 60		<p>5-(2-trifluorometilbencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>18 mg de producto (39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,02 (br s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,33 (br s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); HPLC: 95%; MS: 350,2 (M+1)</p>
Ejemplo ND0092 61		<p>5-(2-(trifluorometoxi)bencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>15 mg de producto (31%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,22 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); HPLC: 96%; MS: 366,2 (M+1)</p>
Ejemplo ND0093 62		<p>5-((tiofen-2-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>25 mg de producto (66%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,09 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); HPLC: 93%; MS: 288,1 (M+1)</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0094 63		<p>5-((tiazol-2-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>15 mg de producto (39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,09 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 96%; MS: 289,0 (M+1)</p>
Ejemplo ND0095 64		<p>5-((1H-imidazol-2-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>20 mg de producto (39%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,05 (br s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,12 (d, 1 H), 6,92 (m, 2H), 6,00 (br s, 1 H), 4,25 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 95%; MS: 272,1 (M+1)</p>
Ejemplo ND0096 65		<p>5-((1H-indol-5-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>12 mg de producto (28%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 11,98 (br s, 1H), 11,01 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,86 (s, 1 H), 6,36 (s, 1H), 6,10 (br s, 1 H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 95%; MS: 321,2 (M+1)</p>
Ejemplo ND0098 66		<p>5-((1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>13 mg de producto (36%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,60 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); HPLC: 94%; MS: 272,1 (M+1)</p>

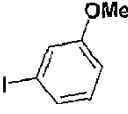
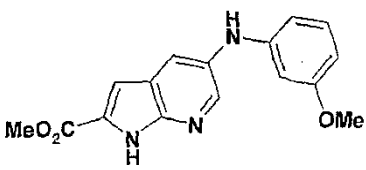
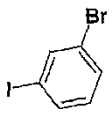
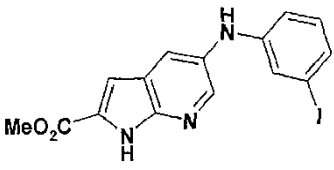
Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0101 67		<p>5-(3-(aminosulfonil)bencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>10 mg de producto (21%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 12,02 (br s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,28 (br s, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); HPLC: 94%; MS: 361,2 (M+1)</p>
Ejemplo ND0133 68		<p>5-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p> 
Ejemplo ND0134 69		<p>5-((1H-indol-6-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p> 
Ejemplo ND0135 70		<p>5-((6-metil-1H-indol-5-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p> 
Ejemplo ND0139 71		<p>5-((1H-benzo[d]imidazol-6-il)metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p> 

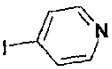
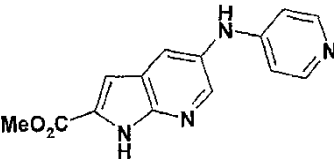
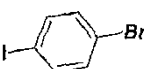
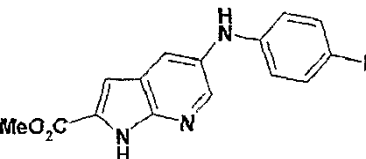
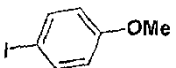
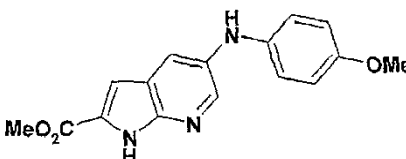
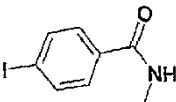
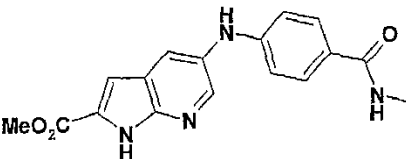
Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0140 72		5-((5-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo 
Ejemplo ND0141 73		5-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo 

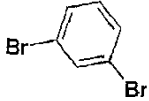
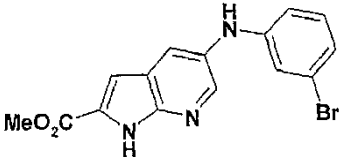
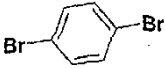
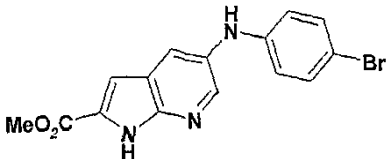
Opción 3: Etapa 2: Protocolo general para la preparación de amina aromática mediante sustitución aromática

Un reactor se carga con 25 mg (0,13 mmoles) de 5-amino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 0,2 equivalentes de yoduro de cobre y 6 equivalentes de carbonato de potasio en 2 ml de dioxano. Se añaden entonces 1,5 equivalentes de un reactivo halogenado, 0,2 equivalentes de trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina, y la mezcla se agita a 130-140°C durante 2 días. El medio reaccionante se filtra entonces sobre celita, se evapora, y se purifica entonces mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado. La tabla 4 siguiente reagrupa el inhibidor sintetizado siguiendo este protocolo.

Tabla 4

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0102 74		5-(3-metoxifenilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  28 mg de producto (72%); RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): 7,94 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); HPLC: 96%; MS: 297,6
Ejemplo ND0103 75		5-(3-yodofenilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  30 mg de producto (58%); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,04 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,80 (s, 3H); HPLC: 98%; MS: 393,5

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo ND0058 76		<p>5-(piridin-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>20 mg de producto (57%); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,66 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,81 (s, 3H); HPLC: 98%; MS: 268,6</p>
Ejemplo ND0108 77		<p>5-(4-yodofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>20 mg de producto (39%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,03 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 3,80 (s, 3H); HPLC: 98%; MS: 393,5</p>
Ejemplo ND0109 78		<p>5-(4-metoxifenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>18 mg de producto (46%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,05 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); HPLC: 96%; MS: 298,0</p>
Ejemplo ND0113 79		<p>5-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo</p>  <p>17 mg de producto (40%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆): 8,51 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 5,05 (br s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,71 (s, 2,80 3H), (s, 3H); HPLC: 91%; MS: 324,6</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 80 ND0104		5-(3-bromofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  10 mg de producto (22%); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,04 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 3,79 (s, 3H); HPLC: 96%; MS: 347,0
Ejemplo 81 ND0107		5-(4-yodofenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo  15 mg de producto (33%); RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,03 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,80 (s, 3H); HPLC: 98%; MS: 347,0

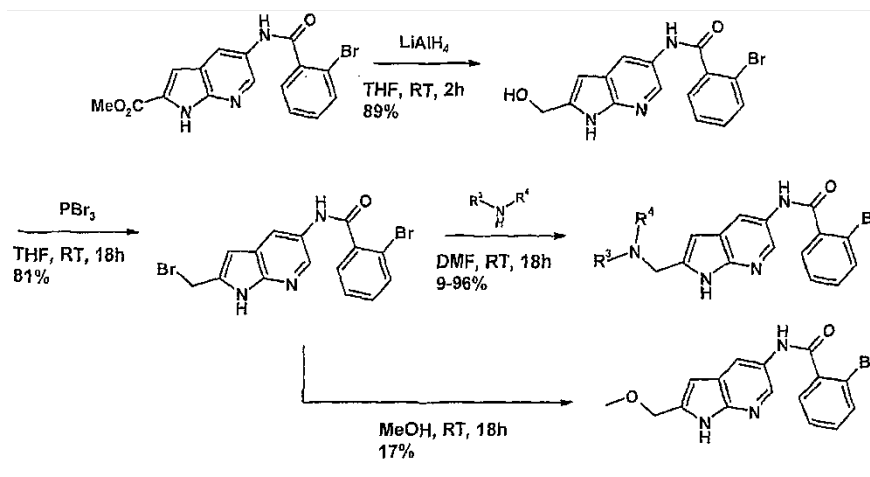
Ejemplo B: Síntesis de inhibidores en 3 etapas, partiendo del inhibidor precedente del Ejemplo 6

El Esquema 12 muestra el esquema de reacción del Ejemplo B.

5 La primera etapa es reducción selectiva de la función éster mediante hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente para proporcionar el alcohol correspondiente, con un rendimiento de 89% (Karrer, P., Boettcher, Augusta, Helvetica Chimica Acta, 1953, 36, 570-2). El alcohol formado se convierte entonces en bromuro de alcano mediante

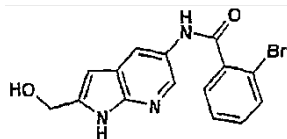
10 PBr_3 , a temperatura ambiente durante 18 h en THF (rendimiento bruto de 81%) (Ku, Jin-Mo., J. et al., Journal de Organic Chemistry, 2007, 72 (21), 8115-8118). El bromuro de alcano intermedio es muy reactivo, y no se puede purificar sin descomposición. Cuando se disuelve en metanol, conduce al metoxiazaindol, obtenido haciendo reaccionar del disolvente sobre la función halogenada, a temperatura ambiente (rendimiento de 17%). Para obtener

15 las aminas deseadas, el bromuro de alcano se hace reaccionar por lo tanto directamente sin purificación durante la tercera y última etapa. Esta última se lleva a cabo mediante síntesis paralela usando síntesis 1 de Heidolph. Se añaden dos equivalentes de amina primaria o secundaria al bromuro de alcano en dimetilformamida anhidra, a temperatura ambiente durante 18 h, para dar los 7-azaindoles correspondientes, a rendimientos que oscilan desde 9 hasta 96% tras purificar sobre gel de sílice (Nagarathnam D., Journal de Heterocyclic Chemistry, 1992, 29 (6), 1371-3).



20

Esquema 12 – Esquema de síntesis general del Ejemplo B

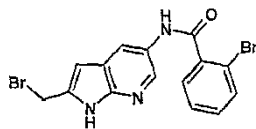
Ejemplo 16: Preparación de 2-bromo-N-(2-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (ND0019)

- 5 Un matraz se carga con 4,6 g (12,3 mmoles) de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 6) en 180 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C por medio de un baño de etanol frío, y se añaden cuidadosamente 0,7 g (18,5 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en forma de polvo, en varias porciones. Se agita a 0°C en argón durante 15 minutos, y el baño frío se retira.
- 10 La mezcla de reacción se agita durante otras 2 h a temperatura ambiente. Después se añaden muy lentamente 3 ml de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min. El precipitado formado se filtra entonces sobre Celite, y la Celite se enjuaga con 3 x 50 ml de tetrahidrofurano caliente. El filtrado se evapora a presión reducida, y se obtienen 2,38 g de sólido amarillo (rendimiento bruto 95%).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,50 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80-7,37 (m, 5H), 6,32 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,60 (m, 2H).

HPLC: 95%. MS (ESI): 345,8; 347,8 (M+1).

20 Etapa 1: Preparación de 2-bromo-N-(2-(bromometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida



- 25 Un matraz se carga sucesivamente con 1 g (2,89 mmoles) de 2-bromo-N-(2-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (Ejemplo 16), 100 ml de tetrahidrofurano y 408 μl (4,34 mmoles) de bromuro de fósforo (PBr₃) en atmósfera de argón. Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el residuo se recoge en 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 3 x 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El precipitado obtenido se seca a vacío durante 1 h, obteniéndose finalmente 957 mg de un sólido marrón (rendimiento bruto 81%).

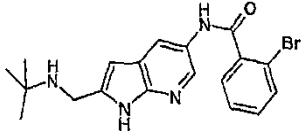
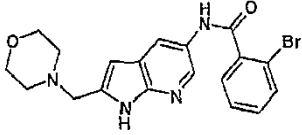
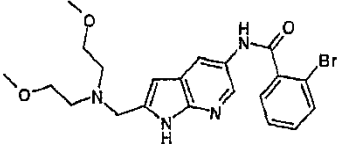
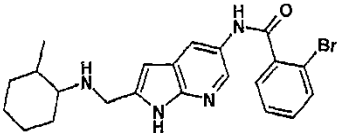
30 MS (ESI): 408,0; 410,0; 412,0 (M+1).

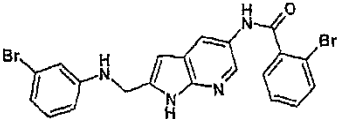
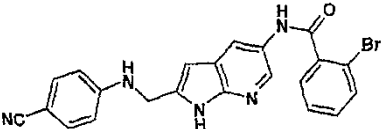
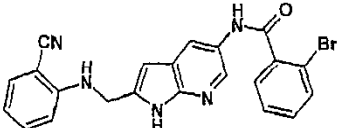
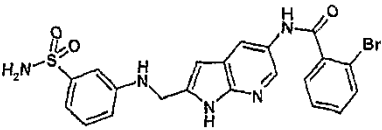
Etapa 2: Preparación del inhibidor a partir de 2-bromo-N-(2-(bromometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida

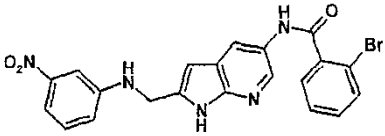
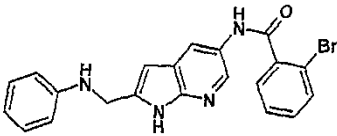
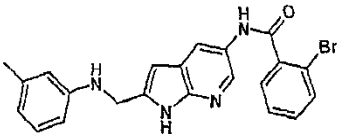
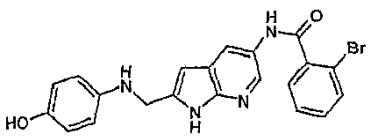
- 35 Un reactor se carga con 50 mg (0,12 mmoles) de la 2-bromo-N-(2-(bromometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida formada durante la etapa precedente, 0,5 ml de dimetilformamida (destilada sobre hidruro de calcio), y el reactivo, en atmósfera de argón. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye en 30 ml de acetato de etilo, se lava con 4 x 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica entonces mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol).

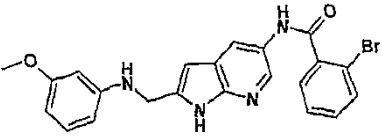
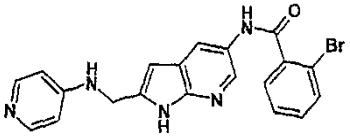
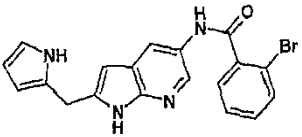
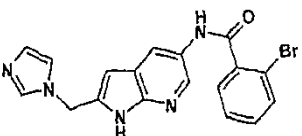
40 La Tabla 5 muestra los diversos inhibidores sintetizados como resultado de la segunda etapa.

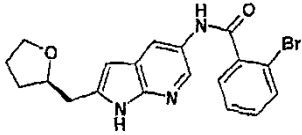
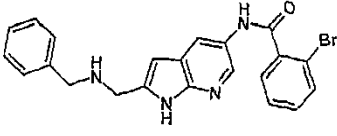
Tabla 5 - Inhibidores obtenidos según el esquema de síntesis descrito en el ejemplo B

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 17 ND0030	26 μ l (0,24 mmol) de terc-butilamina	<p><i>N</i>-(2-((terc-butilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>19 mg de un sólido beige (49%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,44 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,11 (s, 9H). HPLC: 97%. MS (ESI): 401,1; 403,1 (M+1).</p>
Ejemplo 18 ND0023	22 μ l de morfolina	<p>2-bromo-<i>N</i>-(2-(morfolinometil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)benzamida</p>  <p>15 mg de sólido blanco (57%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,56 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,75-7,40 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,61-3,58 (m, 4H), 2,44-2,42 (m, 4H). HPLC: 95%. MS (ESI): 415,1; 417,1 (M+1).</p>
Ejemplo 19 ND0024	36 μ l de bis(2-metoxietil)amina	<p><i>N</i>-(2-((bis(2-metoxietil)amino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>22 mg de sólido blanco (55%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,42 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75-7,40 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,44 (t, 4H), 3,23 (s, 6H), 2,70 (t, 4H). HPLC: 97%. MS (ESI): 461,2; 463,2 (M+1).</p>
Ejemplo 20 ND0026	32 μ l de metilciclohexilamina (mezcla cis+trans)	<p><i>N</i>-(2-((2-metilciclohexilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>11 mg de sólido beige (33%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,42 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,75-7,40 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 1H), 1,70-1,08 (m, 9H), 0,94-0,86 (m, 3H). HPLC: 93%. MS (ESI): 441,2; 443,2 (M+1).</p>

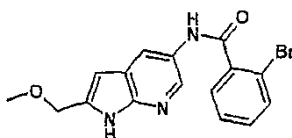
Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 21 ND0027	27 µl de 3-bromoanilina	<p><i>N</i>-(2-((3-bromofenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>28 mg de sólido beige (33%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,59 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,75-7,40 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,40 (d, 2H). HPLC: 96%. MS (ESI): 499,0; 501,0; 503,0 (M+1).</p>
Ejemplo 22 ND0032	29 mg de 4-aminobenzonitrilo	<p><i>N</i>-(2-((4-cianofenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>26 mg de sólido blanco (49%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,64 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74-7,39 (m, 6H), 7,17 (br s, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,48 (d, 2H). HPLC: 95%. MS (ESI): 446,0; 448,1 (M+1).</p>
Ejemplo 23 ND0036	29 mg de 2-aminobenzonitrilo	<p><i>N</i>-(2-((2-cianofenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>20 mg de sólido blanco (44%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,56 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,74-7,33 (m, 6H), 6,80 (m, 1H), 6,69-6,59 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,58 (d, 2H). HPLC: 95%. MS (ESI): 446,1; 448,1 (M+1).</p>
Ejemplo 24 ND0033	42 mg de 3-aminobenzenosulfonamida	<p><i>N</i>-(2-((3-sulfamidofenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>34 mg de sólido blanco (66%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,66 (br s, 1H), 10,52 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,81-7,46 (m, 4H), 7,33-7,19 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,51 (d, 2H). HPLC: 95%. MS (ESI): 500,1; 502,1 (M+1).</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 25 ND0034	34 mg de 3-nitroanilina	<p><i>N</i>-(2-((3-nitrofenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>34 mg de sólido amarillo (69%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,64 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74-7,31 (m, 7H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,50 (d, 2H). HPLC: 96%. MS (ESI): 466,1; 468,1 (M+1).</p>
Ejemplo 26 ND0035	23 µl de anilina	<p><i>N</i>-(2-((fenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>41 mg de sólido blanco (87%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,56 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 4H), 7,07 (t, 2H), 6,66 (d, 2H), 6,55 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,39 (d, 2H). HPLC: 97%. MS (ESI): 421,1; 423,1 (M+1).</p>
Ejemplo 27 ND0040	26 µl de <i>m</i> -toluidina	<p><i>N</i>-(2-((<i>m</i>-toluidino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>37 mg de sólido amarillo (79%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,60 (br s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80-7,46 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 6,54-6,42 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,23 (s, 3H). HPLC: 90%. MS (ESI): 435,1; 437,1 (M+1).</p>
Ejemplo 28 ND0038	27 mg de 4-aminofenol	<p><i>N</i>-(2-((4-hidroxifenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>24 mg de sólido marrón (41%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,51 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 4H), 6,53 (s, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,30 (d, 2H). HPLC: 81%. MS (ESI): 437,1; 439,1 (M+1).</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 29 ND0041	27 µl de <i>m</i> -anisidina	<p><i>N</i>-(2-((3-metoxifenilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromo-benzamida</p>  <p>34 mg de sólido beige (71%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,55 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 4H), 6,97 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28-6,08 (m, 4H), 4,38 (d, 2H), 3,65 (s, 3H). HPLC: 95%. MS (ESI): 451,1; 453,1 (M+1)</p>
Ejemplo 30 ND0029	23 mg de 4-aminopiridina HPLC: MS	<p><i>N</i>-(2-((piridin-4-ilamino)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromo-benzamida</p>  <p>30 mg de sólido marrón (67%). HPLC: 100%. MS (ESI): 422,0; 424,1 (M+1)</p>
Ejemplo 31 ND0037	17 µl de pirrol	<p><i>N</i>-(2-((1<i>H</i>-pirrol-2-il)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromobenzamida</p>  <p>28 mg de sólido negro (66%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,50 (br s, 1H), 10,66 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 4H), 6,64 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,02 (s, 2H). HPLC: 84%. MS (ESI): 395,1; 397,1 (M+1).</p>
Ejemplo 32 ND0031	17 mg de imidazol	<p><i>N</i>-(2-((1<i>H</i>-imidazol-1-il)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-5-il)-2-bromo-benzamida</p>  <p>15 mg de sólido amarillo (42%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,84 (br s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,77-7,40 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,34 (s, 2H). HPLC: 80%. MS (ESI): 396,0; 398,1 (M+1).</p>

Ejemplo nº	Reactivos usados	Inhibidores sintetizados (datos de masas y analíticos)
Ejemplo 33 ND0025	25 μ l de (R)- tetrahydrofurfurilamina	<i>N</i> -(2-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-yl)-2-bromobenzamida  12 mg de sólido amarillo (32%). RMN ¹ H (300 MHz, DMSO d ₆): 11,47 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 1,95-1,73 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 1H). HPLC: 93%. MS (ESI): 429,1; 431,1 (M+1).
Ejemplo 34 ND0028	27 μ l de bencilamina	<i>N</i> -(2-(bencilamino)methyl)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-yl)-2-bromobenzamida  30 mg de sólido blanco (57%). RMN ¹ H (300 MHz, DMSO d ₆): 11,52 (br s, 1H), 10,51 (br s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,81-7,27 (m, 9H), 6,39 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H). HPLC: 98%. MS (ESI): 435,1; 437,1 (M+1)

Ejemplo 35: Preparación de 2-bromo-N-(2-(metoximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-yl)benzamida (ND0021)

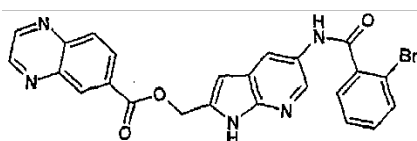


5 Un matraz se carga con 200 mg (0,49 mmoles) de 2-bromo-*N*-(2-(bromometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-yl)benzamida (etapa 1) y 5 ml de metanol. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye en 100 ml de acetato de etilo, se lava con 3 x 30 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica entonces mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtienen 30 mg de un sólido amarillo (17%).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,75 (br s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,80-7,45 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

15 HPLC: 96%. MS (ESI): 360,1; 362,1 (M+1).

Ejemplo 36: Preparación de quinoxalin-6-carboxilato de (5-(2-bromobenzamido)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-yl)metilo (ND00022)



20 Un matraz se carga sucesivamente con 50 mg (0,14 mmoles) de 2-bromo-*N*-(2-(hidroximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-yl)benzamida AT2-2BF2 (ejemplo 16), 5 ml de diclorometano, 30 mg (0,15 mmoles) de cloruro de 6-quinoxalincarbonilo y 30 μ l (0,22 mmoles) de trietilamina. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluye en 60 ml de acetato de etilo, se lava con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio, 10 ml de agua, y 10 ml de disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca entonces sobre

25

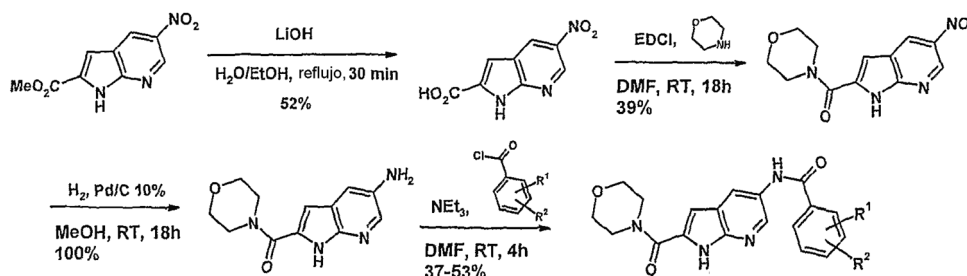
sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica entonces mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtienen 14 mg de un sólido amarillo (24%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 12,00 (br s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,77 (s, 1 H), 8,45-8,24 (m, 4H), 7,76-7,41 (m, 4H), 6,66 (s, 1 H), 5,59 (s, 2H).

HPLC: 97%. MS (ESI): 502,1; 504,1 (M+1).

Ejemplo C: Síntesis de inhibidores en 5 etapas partiendo de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (Esquema 13)

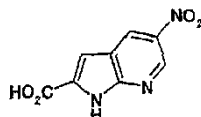
En la primera etapa, el éster se saponifica con hidróxido de litio para dar el ácido carboxílico correspondiente con un rendimiento bruto de 52% (Kanth, Sribhashyam R. et al., Heterocycles, 2005, 65 (6), 1415-1423). Este ácido carboxílico se convierte entonces en amida mediante acoplamiento peptídico usando hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) y morfolina. La amida obtenida se hidrogena entonces con paladio catalítico, conduciendo cuantitativamente al aminoazaindol correspondiente. Este último se hace reaccionar entonces con diversos cloruros de acilo, en presencia de trietilamina en dimetilformamida, para obtener los 7-azaindoles deseados.



Esquema 13

Ejemplo 37: Síntesis de 5-(2-fluoro-5-nitrobenzamido)-2-morfolinocarbonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (ND0010)

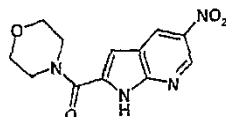
Etapa 1: Preparación de ácido 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Un matraz se carga sucesivamente con 5 g (22,62 mmoles) de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (Azasynth), 50 ml de etanol al 95%, 50 ml de agua y 1,63 g (67,92 mmoles) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante 30 minutos, y después se deja volver hasta la temperatura ambiente. La disolución se concentra a presión reducida y después se diluye en 200 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 3 x 60 ml de acetato de etilo, después se acidifica con ácido clorhídrico al 32% hasta que el pH está entre 2 y 3. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con 50 ml de acetato de etilo, y después se seca a vacío durante 6 h. Se obtienen 2,45 g de un sólido blanco (52%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 13,60 (brs, 1H), 13,20 (br s, 1H), 9,25 (d, 1H), 9,26 (d, 1H), 7,38 (s, 1H).

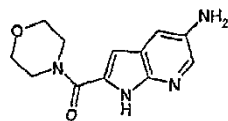
Etapa 2: Preparación de morfolino(5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona



Un matraz se carga sucesivamente con 600 mg (2,90 mmoles) del ácido 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico formado durante la etapa precedente, 10 ml de dimetilformamida (destilada sobre hidruro de calcio), 0,5 ml (5,80 mmoles) de morfolina y 1,11 g (5,80 mmoles) de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) en atmósfera de argón. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el producto bruto se purifica directamente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol). Se recuperan 313 mg de un sólido blanco (39%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 13,04 (br s, 1 H), 9,20 (d, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,70 (m, 8H).

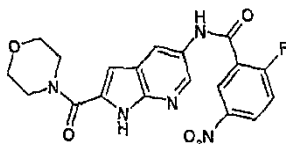
Etapa 3: Preparación de (5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona



5 Un autoclave se carga con 313 mg (1,13 mmoles) de la morfolino(5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanona formada durante la etapa precedente, 100 ml de metanol y 31 mg de paladio sobre carbón al 10%. El autoclave se coloca bajo 20 bares de hidrógeno, y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución se filtra entonces sobre Celite, la Celite se enjuaga con 50 ml de metanol, y el filtrado se evapora a presión reducida.
10 Se recuperan 280 mg de un sólido blanco, y se usan en la etapa siguiente sin purificación adicional (rendimiento bruto cuantitativo).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 11,60 (br s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,84 (br s, 2H), 3,68 (m, 8H).

15 Etapa 4: Preparación de 5-(2-fluoro-5-nitrobenzamido)-2-morfolinocarbonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (ND0010)



20 Un matraz se carga sucesivamente con 100 mg (0,40 mmoles) de (5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)(morfolino)metanona formada durante la etapa precedente, 5 ml de dimetilformamida (destilada sobre hidruro de calcio), 90 mg (0,44 mmoles) de cloruro de 2-fluoro-5-nitrobenzoilo y 85 μl (0,60 mmoles) de trietilamina en atmósfera de argón. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se enjuaga con 30 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio, 30 ml de agua y 30 ml de disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol), obteniéndose 90 mg de sólido amarillo (53%).

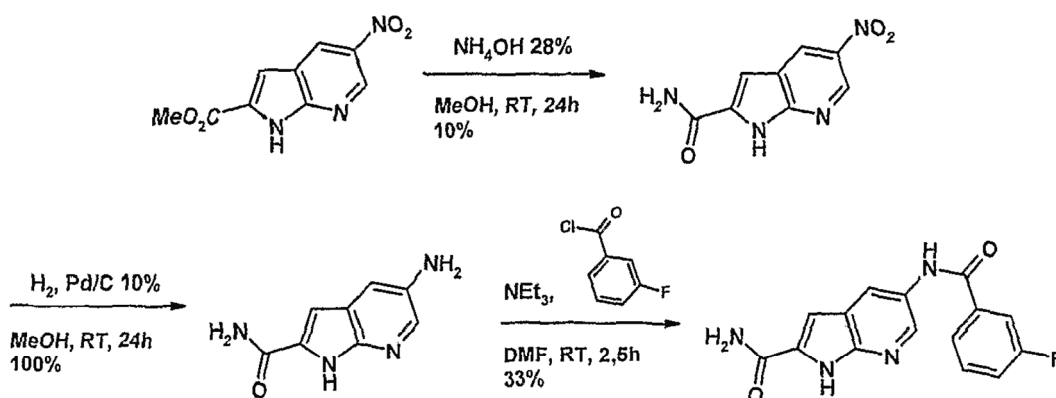
30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆): 12,12 (br s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 8,51-8,43 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,673 (m, 8H).

HPLC: 74%. MS (ESI): 414,3 (M+1).

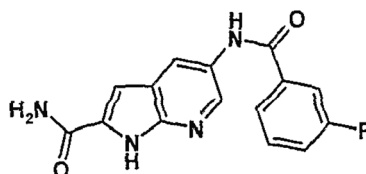
35 Ejemplo D: Síntesis del inhibidor del ejemplo 38 (ND0005)

5-(3-Fluorobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (Esquema 12) se obtuvo en 3 etapas (Esquema general 14) partiendo de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (Azasynt). El éster metílico del azaindol se convierte directamente a amida primaria mediante reacción de amoníaco acuoso sobre la función éster (Ramasamy, K. et al., Tetrahedron, 1986, 42 (21), 5869-78). La reacción se realiza a temperatura ambiente durante 24 h, y el producto esperado se obtiene con un rendimiento de 10% tras purificar. El nitroazaindol obtenido de este modo se hidrogena, dando el aminoazaindol correspondiente cuantitativamente. Este último conduce al compuesto del ejemplo 38 (ND0005) mediante reacción de la función amínica sobre cloruro de 3-fluorobenzilo, en dimetilformamida en presencia de trietilamina.

45



Esquema 14



Un matraz se carga con 300 mg (1,36 mmoles) de 5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (Azasynth), 7,5 ml de metanol y 15 ml de disolución de amoníaco al 28%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se concentra a presión reducida, y después se diluye con 100 ml de disolución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtienen 30 mg de un sólido amarillo (10%).

Un autoclave se carga con 30 mg (0,14 mmoles) de la 5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida que se formó previamente, 100 ml de metanol y 10 mg de paladio sobre carbón al 10%. El autoclave se coloca bajo 20 bares de hidrógeno, y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se filtra entonces sobre Celite. La Celite se enjuaga con 50 ml de metanol, y el filtrado se evapora a presión reducida. Se recuperan 25 mg de un sólido amarillo, y se usan en la etapa siguiente sin purificación adicional (rendimiento bruto cuantitativo).

Un matraz se carga sucesivamente con 25 mg (0,14 mmoles) de la 5-amino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida que se formó previamente, 3 ml de dimetilformamida (destilada sobre hidruro de calcio), 19 μ l (0,16 mmoles) de cloruro de 3-fluorobenzoylo y 30 μ l (0,21 mmoles) de trietilamina en atmósfera de argón. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo), obteniéndose 14 mg de sólido beige (33%).

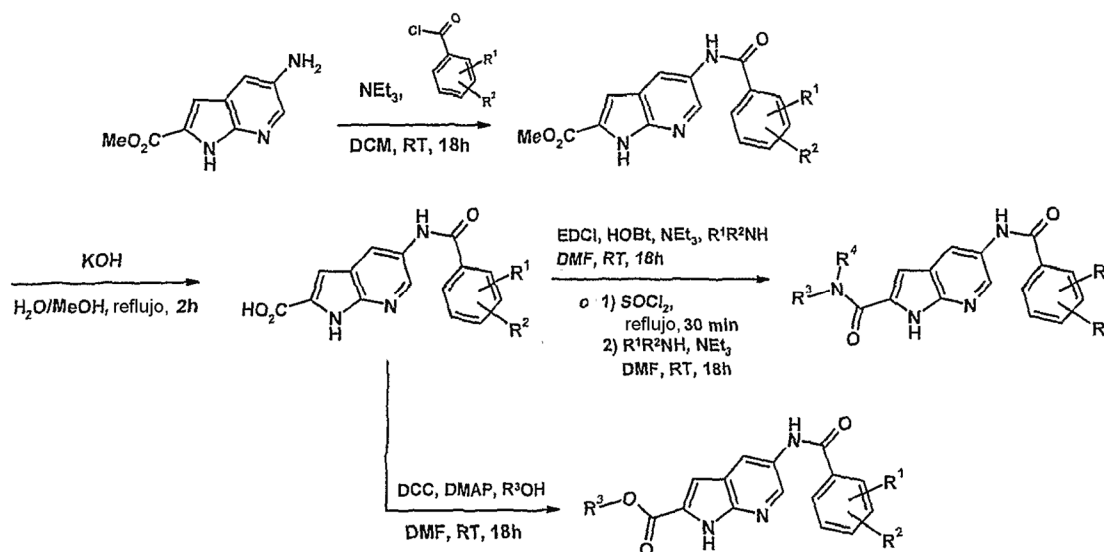
RMN 1 H (300 MHz, DMSO d_6): 12,04 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,98 (br s, 2H), 7,89-7,43 (m, 4H), 7,12 (s, 1H).

HPLC: 56%. MS (ESI): 299,2 (M+1).

Ejemplo E: Síntesis de inhibidores partiendo de 5-amino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo

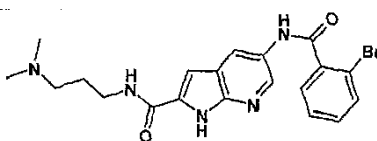
El Esquema 15 muestra el esquema de síntesis general.

El aminoazaindol se convierte en amidas haciendo reaccionar diferentes cloruros de acilo sobre la función amínica. Las amidas obtenidas de este modo se saponifican mediante la acción de hidróxido de potasio a reflujo en una mezcla de agua-metanol, y conduce a los compuestos descritos en los ejemplos 39 a 43 haciendo reaccionar la función ácida sobre diversos alcoholes y aminas.



Esquema 15

5 **Ejemplo 39: Preparación de 5-(2-bromobenzamido)-N-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (ND0009)**



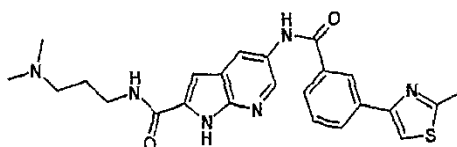
10 Un matraz se carga sucesivamente con 425 mg (1,14 mmoles) de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 6), 20 ml de metanol, 20 ml de agua y 127 mg de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se pone a refluxo durante 2 horas y después se deja volver hasta la temperatura ambiente. La disolución se concentra a presión reducida, y después se diluye en 200 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 3 x 60 ml de acetato de etilo, y se acidifica con ácido clorhídrico al 32%, hasta que el pH está entre 2 y 3. La fase acuosa se extrae de nuevo con 3 x 60 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 250 mg de un sólido beige, y se usan directamente sin purificación.

20 Un matraz se carga sucesivamente con 250 mg (0,70 mmoles) del sólido formado previamente, 25 ml de dimetilformamida (destilada sobre hidruro de calcio), 96 μ l (0,76 mmoles) de 3-(dimetilamino)-1-propilamina, 3,28 ml (23,05 mmoles) de trietilamina y 94 mg (0,70 mmoles) de hidroxibenzotriazol. Se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 160 mg (0,83 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI). La mezcla de reacción se agita durante otras 18 h. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 6 x 50 ml de diclorometano, las fases orgánicas se combinan y después se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol). Se obtienen 98 mg de sólido beige (20% a partir de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo).

30 RMN 1 H (300 MHz, CD₃OD): 8,40 (s, 2H), 7,62-7,27 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 3,34 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,74 (m, 2H).

HPLC: 95%. MS (ESI): 442,2; 446,2 (M+1).

35 **Ejemplo 40: Preparación de 5-(3-(2-metiltiazol-4-il)benzamido)-N-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (ND0011)**



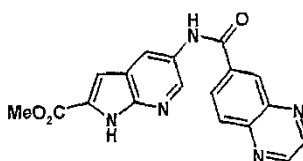
El compuesto se prepara según el protocolo descrito en el ejemplo 39 usando 150 mg de 5-(4-(2-metiltiazol-4-il)benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-metilcarboxilato de metilo (ejemplo 8) en vez de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato AT10-3A. Después del tratamiento, se obtienen 73 mg de sólido beige (22% a lo largo de 2 etapas).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 8,50-8,39 (m, 2H), 7,97 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,01 (s, 1 H), 3,40 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,85 (m, 2H).

HPLC: 80%. MS (ESI): 463,3 (M+1).

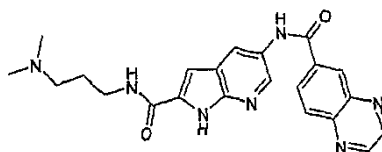
Ejemplo 41: Preparación de N-(2-(3-(dimetilamino)propilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)quinoxalin-6-carboxamida (ND0012)

Etapas 1: Preparación de 5-(quinoxalin-6-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



El compuesto se prepara según el protocolo descrito en el ejemplo 1 (etapa 2) usando 55 mg de cloruro de quinoxalin-6-carbonilo en vez de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Después del tratamiento, se obtienen 42 mg de sólido beige (60%).

Etapas 2: Preparación de N-(2-(3-(dimetilamino)propilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) quinoxalin-6-carboxamida

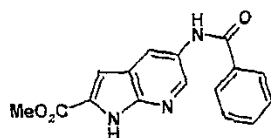


El compuesto se prepara según el protocolo descrito en el ejemplo 39 usando 42 mg de 5-(quinoxalin-6-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo descrito previamente en vez de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo. Después del tratamiento, se obtienen 7 mg de sólido beige (15% a lo largo de 2 etapas).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 8,89 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,36 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,74 (m, 2H). HPLC: 83%. MS (ESI): 418,3 (M+1).

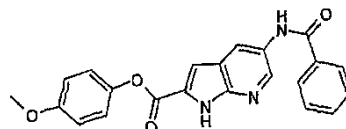
Ejemplo 42: Preparación de 5-(benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de 4-metoxifenilo (ND0004)

Etapas 1: Preparación de 5-(benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



El compuesto se prepara según el protocolo descrito en el ejemplo A (etapa 2) usando 200 mg (1,04 mmoles) de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo y 121 μl (1,04 mmoles) de cloruro de benzoilo en vez de cloruro de ciclopropanocarbonilo. Después del tratamiento, se obtienen 170 mg de sólido beige (55%).

Etapas 2: Preparación de 5-(benzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de 4-metoxifenilo

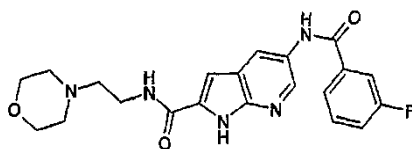


5 Un matraz se carga con 100 mg (0,34 mmoles) de 5-(benzamido)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo descrito previamente, 20 ml de metanol, 20 ml de agua y 200 mg (3,40 mmoles) de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calienta hasta 60°C durante 30 minutos y después se deja volver hasta la temperatura ambiente. La disolución se concentra a presión reducida y después se diluye en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo, después se acidifica con ácido clorhídrico al 32% hasta que el pH está entre 2 y 3. La fase acuosa se extrae de nuevo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 85 mg de sólido blanco, y se usa directamente sin purificación.

10 Un matraz se carga sucesivamente con 85 mg (0,30 mmoles) del sólido formado previamente, 20 ml de tetrahidrofurano, 68 mg (0,38 mmoles) de *p*-metoxifenol, 90 mg (0,30 mmoles) de *N,N*'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) y 27 mg (0,15 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Se agita durante 18 horas. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo). Se obtienen 17 mg de sólido beige (10% partiendo de 5-(benzamido)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO *d*₆): 12,40 (br s, 1 H), 10,52 (br s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,08 (d, 2H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,08 (d, 2H).

Ejemplo 43: Preparación de 5-(3-fluorobenzamido)-*N*-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (ND0006)



30 Un matraz se carga con 865 mg (2,76 mmoles) de 5-(3-fluorobenzamido)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (ejemplo 5), 20 ml de etanol, 20 ml de agua y 464 mg (8,30 mmoles) de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 30 minutos y después se deja volver hasta la temperatura ambiente. La disolución se concentra a presión reducida y después se diluye en 200 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 3 x 60 ml de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico al 32% hasta que el pH está entre 2 y 3. La fase acuosa se extrae de nuevo con 5 x 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 590 mg de sólido blanco, y se usan directamente sin purificación (rendimiento bruto de 71%).

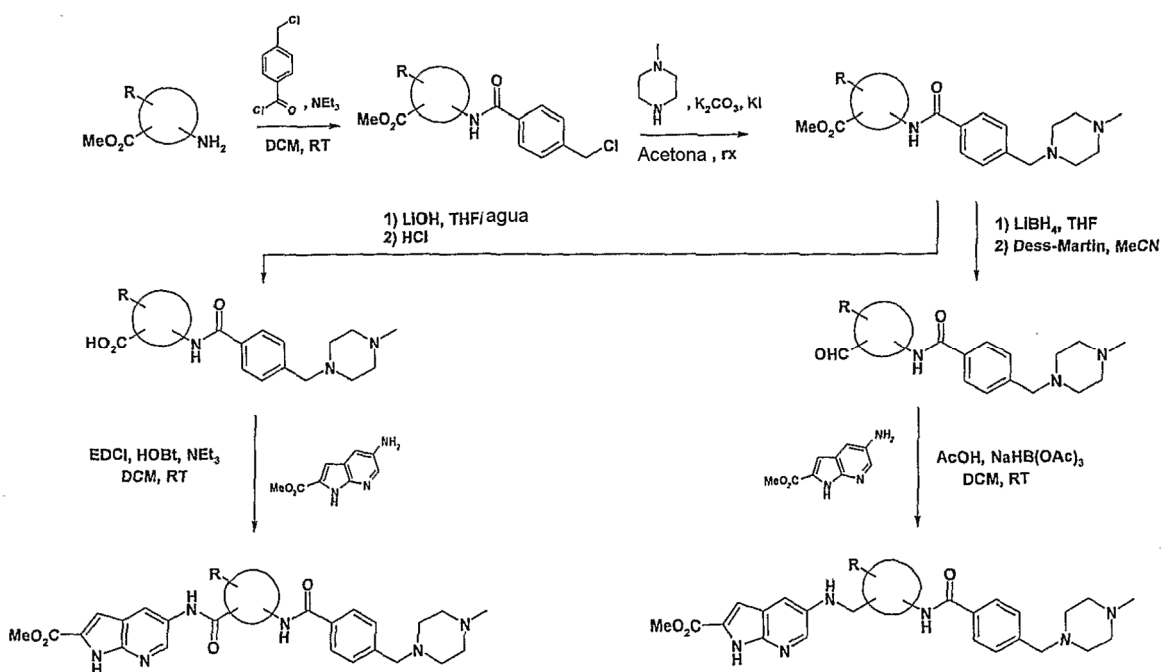
35 Un matraz se carga con 280 mg (0,93 mmoles) del sólido formado previamente junto con 5 ml de cloruro de tionilo en atmósfera de argón. La reacción se lleva a cabo a reflujo durante 1 hora y después se deja volver hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y se añaden a la mezcla 10 ml de dimetilformamida (destilada sobre hidruro de calcio), 0,2 ml (1,40 mmoles) de trietilamina y 135 µl (1,03 mmoles) de 4-(2-aminoetil)morfolina. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se enjuaga con 30 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio, después con 3 x 30 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtienen 48 mg de sólido amarillo (13%).

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO *d*₆): 12,09 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1 H), 3,58 (t, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,42 (t, 4H).

HPLC: 85%. MS (ESI): 412,2 (M+1).

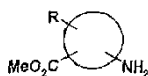
50 **Ejemplo F: Síntesis de inhibidor partiendo de aminas aromáticas sustituidas**

Los inhibidores del ejemplo F se obtienen según se representan en el esquema 16.



Esquema 16

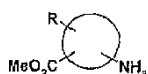
5 en el que



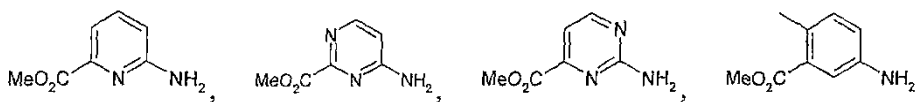
representa diversas aminas aromáticas que portan una función éster en el anillo aromático.

10

En una forma de realización,

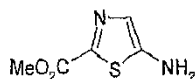


15 representa:



o

20



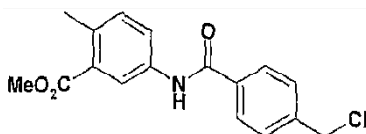
La síntesis comienza con el uso de diversas aminas aromáticas que portan una función de éster metílico o etílico (Liu, Y., Wang, C et al, Organic Process Research & Development, 2008, 12(3), 490-495). Esta amina reacciona con cloruro de 4-clorometilbenzoilo para dar una amida intermedia. La amida obtenida se sustituye con N-metilpiperazina en acetona a reflujo. El éster intermedio obtenido se saponifica y después se acopla con 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo o se reduce a aldehído para someterse después a aminación reductora con 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo. Más abajo se dan algunos ejemplos para ilustrar la presente invención.

30

Ejemplo 82: Preparación de inhibidor 5-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-benzamido)-2-metilbenzamido)-2-metilbenzamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0117)

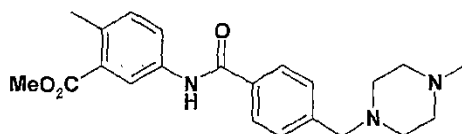
Etapa 1: Preparación de 5-(4-(clorometil)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo

35



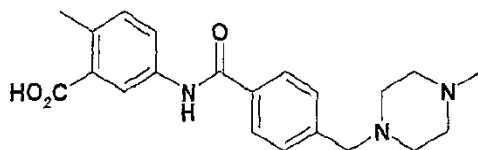
Un reactor se carga con 1 g (6,06 mmoles) de 3-amino-6-metilbenzoato de metilo y 1,2 g (11,9 mmoles) de trietilamina en 25 ml de diclorometano. Después se añaden 1,145 g (6,05 mmoles) de cloruro de 4-clorometilbenzoilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio reaccionante se lava entonces con 10 ml de una disolución saturada de NaHCO₃, 10 ml de agua y 10 ml de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se evapora, y el residuo obtenido se tritura en éter etílico y después en pentano para dar un sólido blanco (1,2 g, 66%).

10 Etapa 2: preparación de 5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo



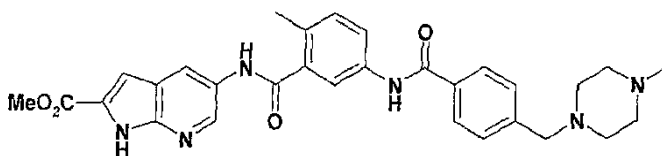
Un reactor se carga con 1 g (3,3 mmoles) del sólido obtenido en la etapa 1, 2,28 g (16,5 mmoles) de carbonato de potasio, 30 ml de acetona, 0,39 g (3,96 mmoles) de N-metilpiperazina y 55 mg (0,33 mmoles) de yoduro de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae mediante 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan entonces, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. El producto obtenido se tritura en éter etílico y después se seca para dar un sólido blanco (700 mg, 56%).

Etapa 3: Preparación de ácido 5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metilbenzoico



Un reactor se carga con 0,5 g (1,3 mmoles) del sólido obtenido en la etapa 2, 20 ml de una mezcla de agua/THF (1/1) y 0,55 g (13 mmoles) de hidróxido de litio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La disolución se concentra a presión reducida y después se diluye en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae mediante 3*30 ml de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico al 32% hasta pH comprendido entre 2 y 3. La fase acuosa se extrae con 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 250 mg de un sólido (52%).

Etapa 4: Preparación de 5-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0117)

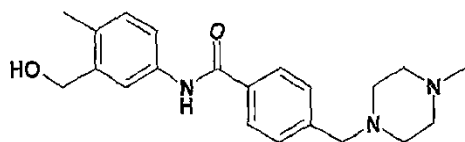


Un reactor se carga sucesivamente con 150 mg (0,4 mmoles) del sólido obtenido en la etapa 3, 15 ml de diclorometano anhidro, 90 mg (0,4 mmoles) de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 0,12 g (0,49 mmoles) de trietilamina y 93 mg (0,61 mmoles) de hidroxibenzotriazol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min., y después se añaden 90 mg (0,49 mmoles) de hidrogenocarbonato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI). La mezcla se agita durante 16 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae mediante 6*50 ml de diclorometano. Las fases acuosas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y entonces se evaporan a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa, y se obtienen 18 mg (8%) de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,63 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,60-3,00 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); HPLC: 95%. MS: 541,4 (M+1).

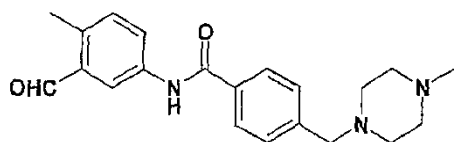
Ejemplo 83: Preparación de inhibidores de 5-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-benzamido)-2-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-carboxilato de metilo (ND0118)

5 Etapa 1: Preparación de N-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)benzamida



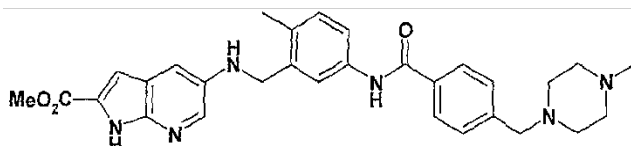
10 Un reactor se carga con 100 mg (0,26 mmoles) de 5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo (ejemplo 82, etapa 2) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se añaden 38 mg (1,75 mmoles) de borohidruro de litio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra entonces a presión reducida, se recoge en 60 ml de acetato de etilo, se lava con 20 ml de una disolución saturada de NaHCO₃, 20 ml de agua y 20 ml de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se evapora, y el residuo se recoge y se tritura en éster etílico para dar un sólido (80 mg, 86%).

15 Etapa 2: preparación de N-(3-formil-4-metilfenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-benzamida



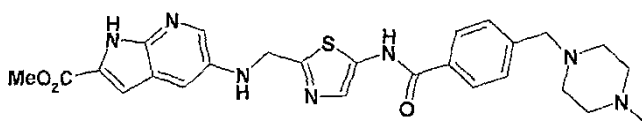
20 Un reactor se carga con 150 mg (0,42 mmoles) del sólido obtenido en la etapa 1 y 216 mg (0,5 mmoles) del reactivo de Dess-Martin en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos insolubles se filtran, y el filtrado se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se lava con éter etílico y pentano para dar el aldehído requerido (120 mg, 82%).

25 Etapa 3: Preparación de 5-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metil-bencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0118)



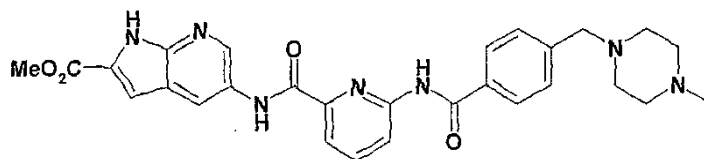
30 Un reactor se carga con 120 mg (0,34 mmoles) del sólido obtenido en la etapa 2, 15 ml de diclorometano anhidro, 78 mg (0,41 mmoles) de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 216 mg (1,02 mmoles) de acetoxiborohidruro de sodio, y una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae mediante 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases acuosas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y después se evaporan a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante HPLC preparativa, y se obtienen 18 mg de un sólido (10%).

35
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO d⁶): 12,02 (br s, 1H), 10,10 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,69 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,39 (d, 2H), 7,18 (d, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,05 (br s, 1 H), 4,21 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,38 (m, 8H), 2,08 (s, 3H); HPLC: 95%. MS: 527,4 (M+1).

Ejemplo 84: Preparación de 5-(5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)tiazol-2-il)metilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0127)

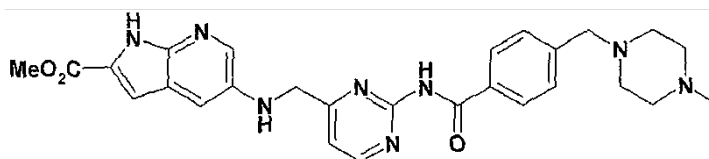
45 El compuesto se obtiene usando el procedimiento del ejemplo 83, sustituyendo 3-amino-6-metilbenzoato de metilo por 5-aminotiazol-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 85: Preparación de 5-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)piridin-2-carbonilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0128)



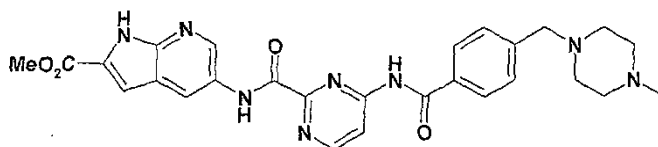
5 El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 82, sustituyendo 3-amino-6-metilbenzoato de metilo por 6-aminopiridin-2-carboxilato de metilo.

10 **Ejemplo 86: Preparación de 5-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)pirimidin-4-aminometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0129)**



15 El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 83, sustituyendo 3-amino-6-metilbenzoato de metilo por 2-aminopirimidin-4-carboxilato de metilo.

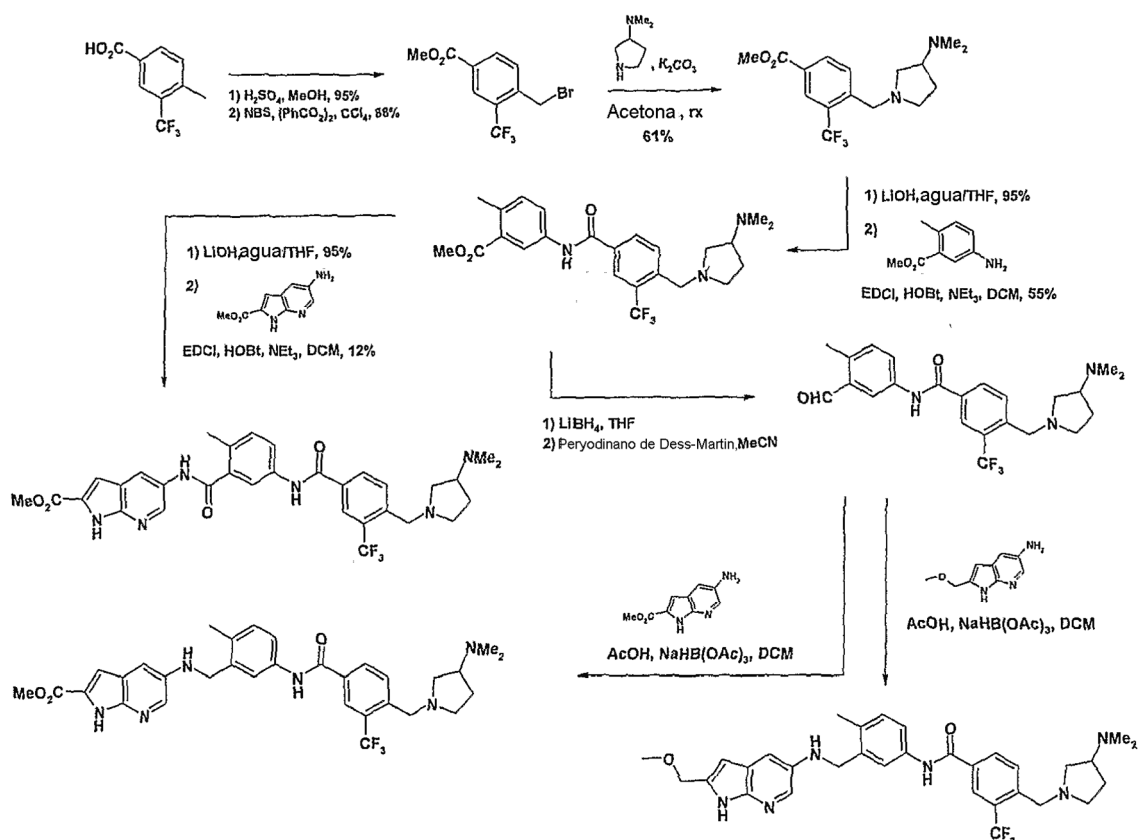
Ejemplo 87: Preparación de 5-(4-L4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)pirimidin-2-carbonilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0130)



20 El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 82, sustituyendo 3-amino-6-metilbenzoato por 4-aminopirimidin-2-carboxilato de metilo.

25 **Ejemplo G: Síntesis de inhibidor partiendo de ácido 3-(trifluorometil)-4-metilbenzoico.**

La síntesis del ejemplo G se representa mediante el esquema general 17.

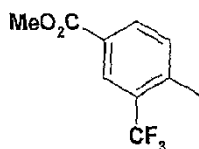


Esquema 17

El ácido 3-(trifluorometil)-4-metilbenzoico se transforma en éster metílico en metanol en presencia de ácido sulfúrico, y después se funcionaliza con bromo mediante la acción de NBS en presencia de peróxido benzoico (Asaki, T. et al, Bioorg. Chem. Med. Lett, 2006, 16, 1421-1425). El compuesto halogenado se sustituye entonces mediante 3-(N,N-dimetil)pirrolidina con acetona a reflujo para dar el producto esperado con un rendimiento de 61%. El compuesto obtenido se saponifica y se acopla a 5-amino-2-metilbenzoato de metilo en presencia de EDCI, hidroxibenzotriazol y trietilamina. La amida intermedia obtenida se puede usar de dos maneras diferentes: se puede saponificar y acoplar con compuesto azaindólico (por ejemplo: 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo o 5-amino-2-metoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina), o se puede reducir a aldehído y después se transforma en amina vía una aminación reductora. Los siguientes ejemplos permiten comprender bien la invención.

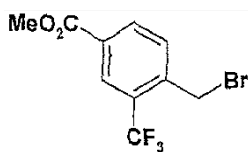
Ejemplo 88: Preparación de 5-(5-(4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND00119)

Etapa 1: preparación de 3-(trifluorometil)-4-metilbenzoato de metilo



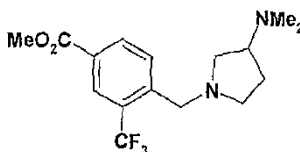
Un reactor se carga con 1 g (4,9 mmoles) de ácido 3-(trifluorometil)-4-metilbenzoico en 10 ml de metanol en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla se calienta durante 6 horas a reflujo. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y se añaden 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla. La disolución se extrae con 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a presión reducida para dar el producto esperado (1 g, 95%).

Etapa 2: Preparación de 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo



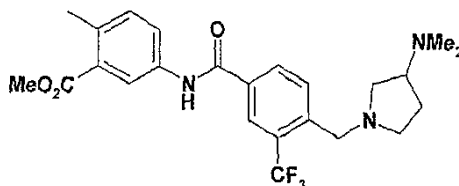
5 Un reactor se carga con 1 g (4,6 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa 1, 0,97 g (5,5 mmoles) de N-bromosuccinimida, 133 mg (0,55 mmoles) de peróxido de bencilo y 25 ml de tetracloruro de carbono. La mezcla se calienta durante 4 horas a reflujo. El disolvente se evapora a presión reducida, y se añaden 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La disolución obtenida se extrae con 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida para dar el producto esperado (1,2 g, 88%).

10 Etapa 3: preparación de 4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-benzoato de metilo



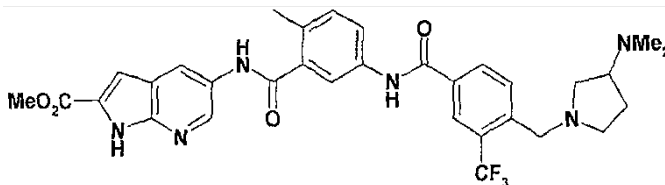
15 Un reactor se carga con 1,2 g (4,06 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa 2, 0,55 g (4,88 mmoles) de 3-dimetilaminopirrolidina, 2,8 g (20,3 mmoles) de carbonato de potasio y 25 ml acetona. La mezcla se calienta durante 6 horas a reflujo. El disolvente se evapora a presión reducida, y después se añaden 100 ml de agua. La disolución obtenida se extrae con 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y entonces se evaporan a presión reducida para dar el producto esperado (0,8 g, 61%).

20 Etapa 4: Preparación de 5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-benzamido)-2-metilbenzoato de metilo



25 Un reactor se carga con 0,8 g (2,42 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa 3, 0,5 g (12,12 mmoles) de hidróxido de litio y 20 ml de una mezcla de agua/THF (1/1). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentra a presión reducida y después se diluye en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 3*30 ml de acetato de etilo, y se acidifica con ácido clorhídrico al 32% hasta un pH de entre 2 y 3. La fase acuosa se extrae con 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 750 mg de un sólido que se carga en un reactor, y se añaden sucesivamente 25 ml de diclorometano anhidro, 460 mg (2,84 mmoles) de 3-amino-6-metilbenzoato de metilo, 0,71 g (7,02 mmoles) de trietilamina y 540 mg (3,52 mmoles) de hidroxibenzotriazol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se añaden 540 mg (2,82 mmoles) de EDCI. La reacción se agita durante 16 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 30 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 2*30 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. Tras purificar sobre una columna de sílice, se obtienen 620 mg (52%) del compuesto esperado.

40 Etapa 5: Preparación de 5-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluoro-metil)benzamido)-2-metilbenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo ND0119

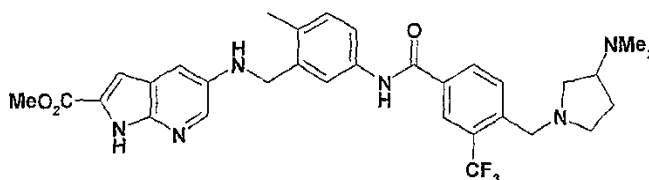


45 Un reactor se carga con 620 mg (1,52 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa 4, 180 mg (7,6 mmoles) de hidróxido de litio y 20 ml de una mezcla de agua/THF (1/1). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentra a presión reducida y después se diluye en 100 ml de agua. La fase acuosa se

extrae con 3*30 ml de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico al 32% hasta un pH de entre 2 y 3. La fase acuosa se extrae de nuevo con 3*30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se entonces evaporan a presión reducida. Se obtienen 600 mg de un sólido, que se cargan en un reactor, y se añaden sucesivamente 25 ml de diclorometano anhidro, 350 mg (1,83 mmoles) de 5-amino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 0,46 g (4,56 mmoles) de trietilamina y 350 mg (2,28 mmoles) de hidroxibenzotriazol. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 540 mg (350 mmoles) de EDCI. La reacción se agita durante 16 horas. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 30 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y después con 2*30 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. Tras purificar mediante HPLC preparativa, se obtienen 110 mg del compuesto esperado (12%).

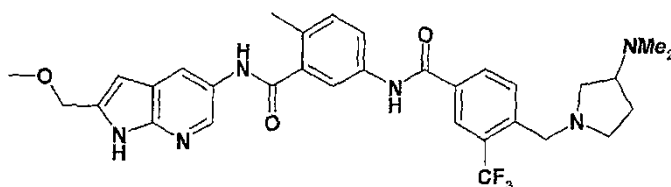
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8,59 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,06 (m, 1H), 1,78 (m, 1H); HPLC: 95%. MS: 623,4 (M+1).

Ejemplo 89: Preparación de 5-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilbencilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0120)



El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 83 (etapa 3), sustituyendo el 5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo por el 5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo.

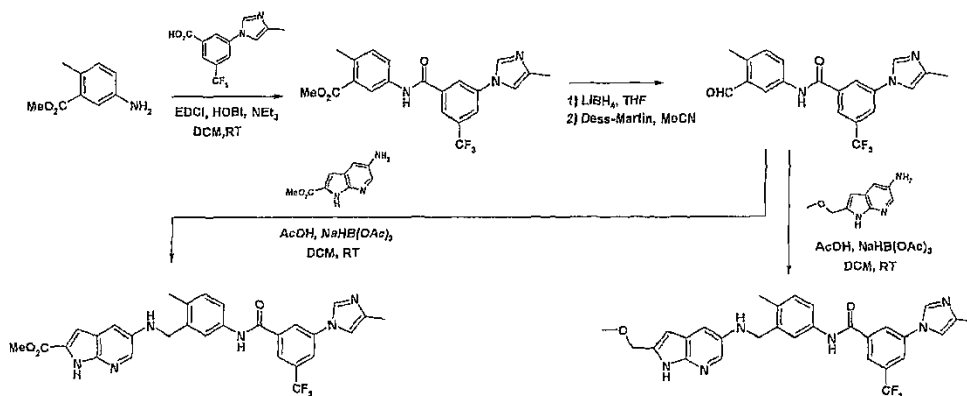
Ejemplo 90: Preparación de 2-(metoximetil)-5-(5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamido)-2-metilbencilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (ND0131)



El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 88 (etapa 5) sustituyendo el 5-amino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo por la 5-amino-2-metoximetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, que se obtiene según el ejemplo 35.

Ejemplo H: Síntesis de inhibidor partiendo de 5-amino-2-metilbenzoato de metilo

En el esquema 18 se representa la síntesis según el ejemplo H.

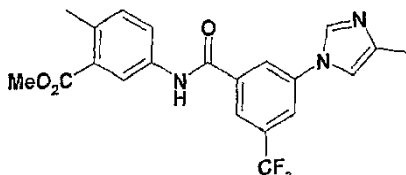


Esquema 18

El ácido 3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico se acopla con el 5-amino-2-metilbenzoato de metilo en presencia de EDCI, hidroxibenzotriazol y trietilamina (Shakespeare W. C, documento WO2007133562). La amida intermedia obtenida se reduce entonces a aldehído en 2 etapas, y después se transforma en amina vía una reacción de aminación reductora con aminoazaindoles. Los siguientes ejemplos permitirán comprender mejor la invención.

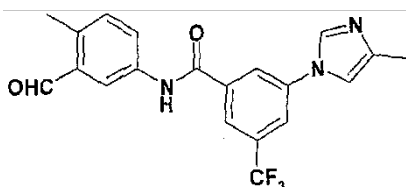
Ejemplo 91: Preparación de 5-(5-(3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)-2-metilbencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0126)

Etapa 1: preparación de 5-(3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo



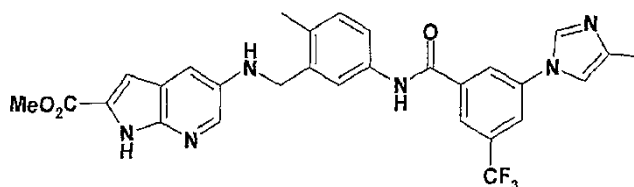
El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 88 (etapa 4) sustituyendo el ácido 4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-benzoico (Shakespeare W. C, documento WO2007133562) por el ácido 3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico.

Etapa 2: Preparación de 3-(trifluorometil)-N-(3-formil-4-metilfenil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida



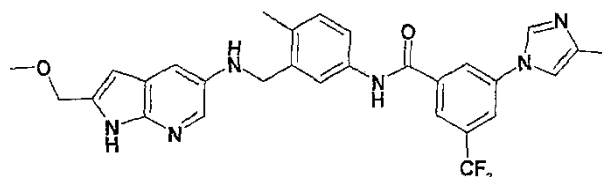
El compuesto se obtiene usando los procedimientos del ejemplo 83 (etapas 1 y 2) sustituyendo el 5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo por el 5-(3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)-2-metilbenzoato de metilo.

Etapa 3: preparación de 5-(5-(3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)-2-metilbencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (ND0126)



El compuesto se obtiene según el ejemplo 83 (etapa 3) sustituyendo N-(3-formil-4-metilfenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-benzamida por la 3-(trifluorometil)-N-(3-formil-4-metilfenil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida.

Ejemplo 92: Preparación de 2-metoximetil-5-(5-(3-(trifluorometil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)-2-metilbencilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (ND0132)



El compuesto se obtiene según el ejemplo 91 (etapa 3) sustituyendo carboxilato de 5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-metilo por 5-amino-2-metoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Ejemplo I Ensayos *in vitro* de inhibición de cinasas

Las figuras 1 a 10 muestran las curvas de inhibición de la actividad de cinasa Abl para los compuestos. La figura 1 muestra los efectos del compuesto ND0006 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 2 muestra los efectos

del compuesto ND0009 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 3 muestra los efectos del compuesto ND0019 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 4 muestra los efectos del compuesto ND0020 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 5 muestra los efectos del compuesto ND0021 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 6 muestra los efectos del compuesto ND0029 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 7 muestra los efectos del compuesto ND0031 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 8 muestra los efectos del compuesto ND0037 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 9 muestra los efectos del compuesto ND0038 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 10 muestra los efectos del compuesto ND0047 sobre la actividad de cinasa humana Abl. La figura 11 muestra los efectos del compuesto ND0009 sobre la actividad de cinasa humana Src.

Los resultados se expresan como porcentaje de la actividad específica del control obtenida en presencia del compuesto ensayado. La IC50 y el coeficiente de Hill (nH) obtenidos se señalan encima de cada curva.

La figura 12 muestra la curva de inhibición de la proliferación celular sobre células K562 que expresan la cinasa Bcr-Abl. Los resultados se expresan como porcentaje de células viables (análisis de MTT) después de 72 h de tratamiento con el compuesto ND0009 a diferentes concentraciones expresadas en mol/l.

La actividad inhibidora de los compuestos de la serie química sobre diferentes proteína cinasas se evaluó por Cerep (Cerep Kinase Profiling Service; www.cerep.com). Las cinasas usadas en los ensayos *in vitro* son proteínas recombinantes humanas expresadas en células humanas, células de insectos o en bacterias. Las referencias de las cinasas ensayadas se dan en la siguiente tabla.

Ensayo	Origen	Compuesto de referencia	Bibliografía
Abl cinasa (h)	recombinante humana (células de insecto)	Estaurosporina	1
AurA/Aur2 cinasa (h)	recombinante humana (células Sf21)	Estaurosporina	2
c-kit cinasa (h)	recombinante humana (células de insecto)	Estaurosporina	3
PDGFR α cinasa (h)	recombinante humana (células de insecto)	Estaurosporina	4
Src cinasa (h)	recombinante humana (células de insecto)	Estaurosporina	5

(1. Park, Y.W. et al., Homogeneous proximity tyrosine kinase assays: scintillation proximity assay versus homogeneous time-resolved fluorescence. *Anal Biochem*, 269, 94-104(1999), 2. Sun, C. et al., High-throughput screening assay for identification of small molecule inhibitors of Aurora2/STK15 kinase. *J Biomol Screen* 9, 391-7(2004), 3. Blume-Jensen, P. et al., Identification of the major phosphorylation sites for protein kinase C in kit/stem cell factor receptor in vitro y in intact cells. *J Biol Chem* 270, 14192-200(1995); 4. Songyang, Z. et al., Catalytic specificity of protein-tyrosine kinases is critical for selective signalling. *Nature* 373, 536-9(1995); 5. Cheng, H. C. et al., A synthetic peptide derivado de p34cdc2 is a specific y efficient substrate of src-family tyrosine kinases. *J Biol Chem* 267, 9248-56(1992)).

Cada proteína cinasa recombinante se incubó con su sustrato biotinilado apropiado en presencia de 0,05-20 μ M de ATP (0,3 a 3 veces la Km de la cinasa individual) a 22°C durante 15 a 90 minutos, dependiendo de la cinasa ensayada. La actividad de la cinasa se detectó entonces mediante un ensayo de HTRF.

El ensayo de HTRF (CisBio International) se basa en la transferencia de fluorescencia, usando criptato de europio (Eu3+) y XL665, respectivamente como donante y aceptor. Cuando el sustrato biotinilado o etiquetado es fosforilado por la cinasa, reacciona con un anticuerpo fosfoespecífico marcado con criptato. La adición de Estreptavidina-XL665, SA-XL665, (o anticuerpo anti-etiqueta XL665) conduce a la yuxtaposición del criptato y del fluoróforo XL665, que se refleja en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). La intensidad de FRET depende de la cantidad de anticuerpo marcado con criptato unido al sustrato, que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado (Mathis, G. Probing molecular interactions with homogeneous techniques based on rare earth cryptates and fluorescence energy transfer. *Clin Chem* 41, 1391-7 (1995)).

Para determinar la capacidad inhibidora de un compuesto sobre una cinasa, el compuesto se incubó a una concentración de 10 μ M con la actividad de cinasa a evaluar. Los resultados obtenidos (Tablas 6 y 7) muestran por lo tanto el poder inhibidor de un compuesto, a 10 μ M sobre la cinasa, expresado como porcentaje de inhibición.

La evaluación de la actividad de los compuestos ND0057, ND0058, ND0072, ND0073, ND0074, ND0075, ND0076, ND0077, ND0078, ND0079, ND0082, ND0085, ND0086, ND0087, ND0088, ND0089, ND0090, ND0091, ND0092, ND0093, ND0094, ND0095, ND0096, ND0098, ND0101, ND0102, ND0103, ND0104, ND0107, ND0108, ND0109, ND0117, ND0118, ND0119 a una concentración de 10 μ M en ensayo de cinasa sobre Abl WT, Abl T315I o Src, así como la determinación de IC50, se llevó a cabo mediante la sociedad Reaction Biology Corp. (USA).

♦ Ensayos de cinasa *in vitro* sobre Abl mutada:

Los valores de IC50 (concentración del compuesto que inhibe 50% de la actividad de cinasa) del compuesto ND0006, ND0009, ND0010, ND0011, ND0019, ND0020, ND0021, ND0029, ND0031, ND0037, ND0038 y ND0047 se determinaron por Cerep incubando 5 concentraciones crecientes entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁴ M del compuesto. Los

resultados se presentan en la Tabla 6 y en las figuras 1 a 11.

5 Los valores de IC50 de los compuestos ND0057, ND0072, ND0074, ND0076, ND0077, ND0082, ND0085, ND0087, ND0088, ND0089, ND0090, ND0091, ND0093, ND0094, ND0096, ND0098, ND0117, ND0118 y ND0119 se determinaron por la compañía Reaction Biology Corp. (USA) sobre cinasa salvaje Abl, mutantes de cinasa Abl (Q252H, Y253F y T315I) y/o Src cinasa. Se incubaron cinco concentraciones crecientes entre 10⁻⁸ M y 10⁻⁴ M de cada compuesto con una de las cinasas en presencia de ATP a 10 µM según el protocolo de la compañía Reaction Biology Corp. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

10 ♦ Ensayos *in vitro* de inhibición de la proliferación celular

Los ensayos celulares se llevaron a cabo en el Montpellier Cancer Research Centre. La inhibición de la proliferación por nuestros compuestos se analizó sobre 2 estirpes celulares (U937 y K562) calculando la IC50, ensayando 6 concentraciones por triplicado para cada uno de los compuestos y para cada estirpe.

15 Como control positivo en los ensayos, se usó Imatinib, cuya actividad conocida se describe en la siguiente tabla.

Estirpe celular	Características	Origen de las células	Acción de Imatinib
U937	BCR-Abl ^f	Precusores de mieloides	Sin efecto
K562	BCR-Abl ^t	Paciente con CML	Sensitivo

20 Los compuestos (Imatinib y el compuesto o compuestos de la presente invención) se diluyeron a 10 mM en DMSO. Las células en fase exponencial se sembraron en placas de 96 pocillos a una concentración de 10⁴ células/100 µl/pocillo. Las concentraciones finales del compuesto en el pocillo en contacto con las células fueron 0,1; 0,3; 0,9; 3,3; 10; 30; 90 µM. Los controles negativo y positivo fueron DMSO (cuya concentración final no debe superar 5% del volumen final del pocillo) e Imatinib, respectivamente. Las células se trataron con el compuesto durante 72 h (las células se trataron 3 veces, una vez cada 24 h) antes de lavarlas y analizarlas usando un kit de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) para determinar la proliferación celular.

25 ♦ Resultados biológicos

Porcentaje de inhibición de cinasa Abl por diferentes compuestos de la clase química inventada

30 Los resultados, presentados en la Tabla 6, muestran el porcentaje de inhibición de la actividad de cinasa Abl como una función del compuesto incubado.

35 Tabla 6 Ensayos de cinasa *in vitro*. Cada compuesto se incubó a 10 µM. Se señala el porcentaje de inhibición de la actividad de cinasa.

Denominación del compuesto	Porcentaje de inhibición de cinasa Abl	Denominación del compuesto	Porcentaje de inhibición de cinasa Abl
ND0004	31	ND0033	53
ND0005	10	ND0034	17
ND0006	33	ND0035	16
ND0009	100	ND0036	47
		ND0037	97
ND0010	1	ND0038	94
ND0011	6	ND0040	21
ND0012	8	ND0041	14
ND0019	82	ND0044	6
		ND0045	58
ND0020	85	ND0046	49
ND0021	94	ND0047	94
ND0022	5	ND0050	27
ND0023	36	ND0051	20
ND0024	18	ND0053	33
ND0025	39	ND0054	15
ND0026	8	ND0059	5
ND0027	29	ND0060	16
ND0028	14	ND0061	46
ND0029	77	ND0062	6
ND0030	26	ND0063	8
ND0031	86	ND0064	12
ND0032	27		

Los ensayos de inhibición de cinasa *in vitro* revelan varias estructuras moleculares inhibitoras de cinasa: 11 compuestos inhiben la actividad de cinasa Abl en una cantidad de al menos 50%. Se debería observar que 11 compuestos también presentan actividad inhibitora sobre cinasa entre 25 y 50% a una concentración de 10 μ M.

5 Los porcentajes de inhibición de la actividad de cinasa de Abl salvaje, Abl mutada T315I, o Src cinasa se clasifican en 3 categorías según la tabla 7.

10 Tabla 7 – Ensayo de cinasa *in vitro*. Cada compuesto se incubó a 10 μ M. El compuesto se dividió en 3 categorías según el porcentaje de inhibición de la cinasa (inhibición de la actividad de cinasa menor que 10%, inhibición de la actividad de cinasa entre 10 y 50%, e inhibición de la actividad de cinasa mayor que 50%)

	% de inhibición <10%	10 \leq % de inhibición < 50%	% de inhibición \geq 50%
	ND0010,ND0011, ND0012,ND0022, ND0026,ND0044, ND0059,ND0062, ND0063,ND0109	ND0004,ND0005,ND0006 ND0023, ND0024, ND0025 ND0027,ND0028,ND0030 ND0032,ND0034,ND0035 ND0036,ND0040,ND0041 ND0046,ND0050,ND0051 ND0053,ND0054,ND0060 ND0061,ND0064,ND0058 ND0073,ND0074,ND0075 ND0078,ND0079,ND0086 ND0092,ND0095,ND0102 ND0103,ND0104,ND0107,ND0108	ND0009, ND0019,ND0020, ND0021, ND0029,ND0031, ND0033,ND0037,ND0038, ND0045,ND0047,ND0057, ND0072,ND0074,ND0076, ND0077,ND0082,ND0085, ND0087,ND0088,ND0089, ND0090,ND0091,ND0093, ND0094,ND0096,ND0098, ND0101,ND0117,ND0118, ND0119
	ND0057,ND0058, ND0072, ND0073, ND0074,ND0076, ND0077,ND0078, ND0079,ND0082, ND0085,ND0086, ND0088,ND0089, ND0091,ND0092, ND0095,ND0098, ND0101,ND0103, ND0104,ND0107,	ND0075,ND0087,ND0090 ND0093,ND0094,ND0102 ND0108,ND0109,ND0117	ND0118,ND0119,ND0096
	ND0082,ND0086, ND0092,ND0104	ND0058,ND0073,ND0075 ND0078,ND0079,ND0085 ND0095,ND0101,ND0102 ND0103,ND0107,ND0108, ND0109	ND0009,ND0020,ND0021, ND0037,ND0038,ND0047, ND0057,ND0072,ND0074, ND0076,ND0077,ND0087, ND0088,ND0089,ND0090, ND0091,ND0093,ND0094, ND0096,ND0098,ND0117, ND0118,ND0119

15 El producto de referencia para el tratamiento de CML, ALL y GISTs, imatinib, es capaz de inhibir, además de Bcr-Abl, las cinasas c-kit y PDGFR α . Los compuestos de segunda y tercera generación (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) son capaces, por su parte, de inhibir, además de Bcr-Abl, las cinasas Aurora-A y/o c-Src. Se llevó a cabo un análisis para varios de los compuestos de la invención con respecto a su capacidad para inhibir una o más de estas cinasas. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 8.

20 Tabla 8 – Ensayos sobre cinasas *in vitro*. Cada compuesto se incubó a 10 μ M. El porcentaje de inhibición de la actividad de cinasa se indica como una función de la cinasa ensayada. ND = no determinado.

	Porcentaje de inhibición de cinasa				
	Abl	c-kit	c-Src	Aurora-A	PDGFR- α
ND0009	100	44	90	5	11
ND0020	85	10	50	5	0
ND0021	94	ND	59	ND	ND
ND0037	97	ND	72	ND	ND
ND0038	94	ND	71	ND	ND
ND0047	94	ND	74	ND	ND

25 Estos ensayos muestran una fuerte actividad de algunos compuestos frente a las cinasas Abl y c-Src.

Determinación de los valores de IC50 de los compuestos de interés en ensayos de cinasa *in vitro*

La evaluación de IC50 se llevó a cabo para cada compuesto que tiene una estructura molecular así como una actividad inhibitora de interés. Los resultados obtenidos se presentan en forma de tablas (Tablas 9 y 10) y de curvas presentadas en las figuras 1 a 11.

5

Tabla 9 – Valores de IC50 obtenidos en M (ensayos *in vitro*) sobre cinasa Abl. (NT = no ensayado).

IC50 en M	Abl	c-Src
ND-0006	$> 1.0^{-4}$	NT
ND-0009	$3,9.10^{-7}$	$2,2.10^{-6}$
ND-0010	$> 1.10^{-4}$	NT
ND-0011	$> 1.10^{-4}$	NT
ND-0019	$6,2.10^{-6}$	NT
ND-0020	$4,6.10^{-7}$	NT
ND-0021	$2,3.10^{-6}$	NT
ND-0029	$1,1.10^{-5}$	NT
ND-0031	4.10^{-6}	NT
ND-0037	$1,4.10^{-6}$	NT
ND-0038	$2,6.10^{-6}$	NT
ND-0047	4.10^{-7}	NT

10 Tabla 10 IC50 obtenida sobre cinasas Abl WT, T315I y Src. Los compuestos se clasifican en 4 categorías de IC50: IC50 menor que 1.10^{-9} M; IC50 comprendida entre 1 y 100 nM; IC50 comprendida entre 100 nM y 10 μ molar; e IC50 mayor que 10 μ M.

	$IC50 < 1.10^{-9}$ M	1.10^{-9} M \leq IC50 < 1.10^{-7} M	1.10^{-7} M \leq IC50 < 1.10^{-5} M	IC50 > 1.10^{-5} M
	ND0117, ND0118, ND0119	ND0072, ND0074, ND0077, ND0087, ND0089, ND0090, ND0096	ND0009, ND0019, ND0020, ND0021, ND0031, ND0037, ND0038, ND0047, ND0057, ND0076, ND0082, ND0085, ND0088, ND0091, ND0093, ND0094, ND0098	ND0006, ND0010, ND0011, ND0029
			ND0096, ND0118, ND0119	
	ND0118	ND0072, ND0074, ND0077, ND0087, ND0089, ND0090, ND0117, ND0119	ND0009, ND0057, ND0077, ND0088, ND0091, ND0093, ND0094, ND0096, ND0098	

15 Estos resultados confirman los resultados previamente obtenidos, y revelan el potencial inhibitor de varios compuestos de esta clase química.

Ensayos de cinasa *in vitro* sobre Abl mutada

20 Se ensayaron 4 compuestos para determinar su capacidad para inhibir diversas cinasas mutadas Abl (American company, Reaction Biology Corp.).

Tabla 11 – Valores de IC50 obtenidos en nM (ensayos *in vitro*) sobre cinasa Abl de tipo salvaje (WT) o mutada (Q252H, Y253F y T315I).

IC50 en nM	Abl WT	Abl Q252H	Abl Y253F	Abl T315I
ND-0009	709,2	21,81	28,01	$> 100\ 000$
ND-0020	44,56	< 10	< 10	$> 100\ 000$
ND-0037	654,5	68,13	84,96	63330
ND-0047	381,7	18,28	18,43	$> 100\ 000$

25

Determinación de los valores de IC50 de los compuestos de interés en ensayos de proliferación celular

ES 2 540 962 T3

La capacidad del compuesto ND0009 para inhibir la proliferación de células neoplásicas que expresan la cinasa Bcr-Abl (K562), o no (U937), se analizó determinando la IC50 que corresponde a la concentración de compuesto que inhibe el crecimiento celular en una cantidad de 50%.

5 Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 12 a continuación y en la figura 12.

Tabla 12 – Valores de IC50 obtenidos en μM (ensayos celulares) sobre las estirpes celulares K562 y U937.

	IC50 (μm)	
	K562	U937
ND0009	6	> 100
Imatinib	0,1	9

10 El compuesto ND0009 es activo sobre las células Bcr-Abl+ (K562) y no sobre las células Bcr-Abl- (U937), y presenta especificidad celular similar a la de Imatinib.

Se llevó a cabo otro ensayo: se incubaron concentraciones crecientes de compuesto ND0009, ND0072, ND0074, ND0076, ND0087, ND0089, ND0090, ND0096, ND0117, ND0118, ND0119 durante 24 h y/o 72 h sobre células K562 y sobre células U937, a fin de determinar su IC50. Imatinib se ensayó como un control positivo (tabla 13).

15

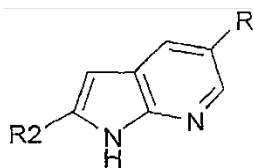
Tabla 13 IC50 obtenida sobre las estirpes celulares K562 y U937

	$\text{IC}_{50} < 1.10^{-8} \text{ M}$	$1.10^{-8} \leq \text{IC}_{50} < 1.10^{-6} \text{ M}$	$1.10^{-6} \text{ M} \leq \text{IC}_{50} < 1.10^{-5} \text{ M}$	$\text{IC}_{50} \geq 1.10^{-5} \text{ M}$
IC50 a 24 h en K562		ND0117, ND0119	ND0020, ND0076, ND0087, ND0090, ND0096, ND0118	Imatinib, ND0072, ND0074, ND0089
IC50 a 7 h en K562	ND0117, ND0118, ND0119	Imatinib, ND0076, ND0087, ND0090, ND0096, ND0072, ND0074, ND0089	ND0020	ND0009
IC50 a 72 h en U937			Imatinib	ND0009

20 La mayoría de los compuestos ensayados son más activos que el producto de referencia (Imatinib).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I:



Fórmula I

en la que R representa:

- un grupo NHCOR¹, o
- un grupo NR³R⁴

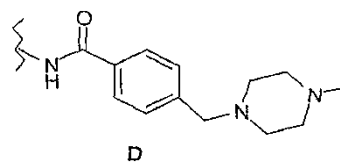
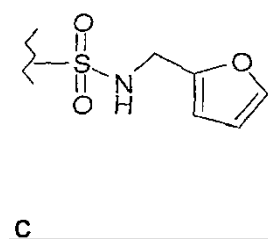
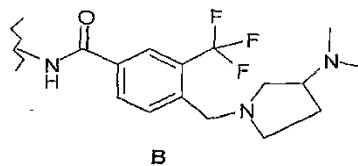
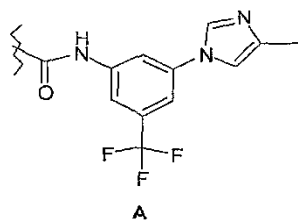
en los que

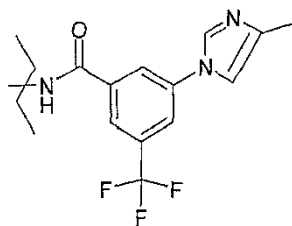
R¹ representa:

- un grupo arilo opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno,
- un grupo nitro,
- un grupo ciano,
- un grupo metiltiazilo,
- un grupo alcoxi,
- un grupo trifluoroalcoxi,
- un grupo ariloxi,
- un grupo trifluoroalquilo,
- un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido,
- un heteroarilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno,
- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,

- o un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen a continuación:





E

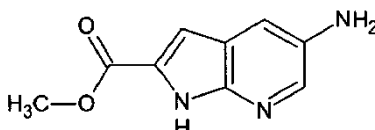
- 5
- un grupo heteroarilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, o
- 10
- un grupo aralquilo de C₁-C₆, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, y/o un átomo de halógeno,
- R² representa:
- 15
- un grupo éster COOR¹⁴,
 - un grupo alquilo CH₂R⁹, CH₂OCOR¹⁰, CH₂NR¹¹R¹²,
 - un grupo amida CONR⁷R⁸, o
- 20
- un grupo COR¹³,
- R⁷ y R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
- 25
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo aminoalquilo de C₁-C₆, o
 - un grupo morfolinoalquilo de C₁-C₆,
- 30
- R⁹ representa:
- 35
- un grupo heteroarilo,
 - un grupo heterocíclico,
 - un grupo alcoxi, o
 - un grupo hidroxilo,
- 40
- R¹⁰ representa:
- un grupo heteroarilo,
- 45
- R¹¹ y R¹², que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
- 50
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - un grupo aralquilo,
 - un grupo alcoxialquilo de C₁-C₆,
- 55
- un grupo cicloalquilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆,
 - un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno,
 - un grupo ciano,
 - 5 - un grupo sulfonamida,
 - un grupo nitro,
 - 10 - un grupo alquilo de C₁-C₆,
 - un grupo alcoxi, o
 - un grupo hidroxilo,
 - 15 - o un grupo heteroarilo,
- R¹³ representa un grupo heterocíclico,
- R¹⁴ representa:
- 20 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, o
 - un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi,
- 25 R³, R⁴, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo CH₂R¹⁵,
 - 30 - un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆, o
 - un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - 35 - un grupo alcoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi,
 - 40 - un átomo de halógeno,
 - un grupo trifluoroalquilo,
 - un grupo CONHalquilo,
 - 45 - un grupo NHCOalquilo,
 - un grupo sulfonamida,
 - 50 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, o
 - un grupo metanosulfonamida,
- R¹⁵ representa:
- 55 - un grupo arilo opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo alcoxi,
 - 60 - un grupo trifluoroalcoxi,
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - 65 - un grupo trifluoroalquilo de C₁-C₆,

- un grupo heteroarilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno,
- un grupo sulfonamida, o
- un grupo metanosulfonamida,
- un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen anteriormente,

- o un grupo heteroarilo;

y sus mezclas racémicas, sus formas enantioméricas o diastereoisoméricas, con la excepción del compuesto siguiente



2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa:

- un grupo arilo opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo nitro,
 - un grupo ciano,
 - un grupo metiltiazilo,
 - un alcoxi,
 - un trifluoroalcoxi,
 - un ariloxi,
 - un trifluoroalquilo,
 - un grupo sulfonamida sustituido o no sustituido,
 - un heteroarilo opcionalmente mono- o polisustituido con cloro,
 - un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - o un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,
- un grupo heteroarilo seleccionado de entre
 - un grupo piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo sulfanilo,
 - un grupo tiofenilo,
 - un grupo tiazilo,
 - un grupo imidazilo,
 - un grupo pirazilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo,
 - un grupo quinoxalina,
 - un grupo dihidrobenzofuranilo, o
 - un grupo indilo,
 - un grupo cicloalquilo,

- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, o

5 - un grupo aralquilo de C₁-C₆, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, y/o un átomo de halógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹⁵ representa

10 - un grupo arilo opcionalmente mono- o polisustituido con:

- un átomo de halógeno,

- un alcoxi,

15 - un grupo trifluoroalcoxi,

- un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,

20 - un grupo trifluoroalquilo de C₁-C₆,

- un grupo heteroarilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un átomo de halógeno,

- un grupo sulfonamida,

25 - un grupo metanosulfonamida, o

- un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

30 - o un grupo heteroarilo seleccionado de entre:

- un grupo tiofenilo,

35 - un grupo tiazilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

- un grupo imidazilo,

- un grupo indilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,

40 - un grupo pirazilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, o con un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

- un grupo piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alcoxi, o un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

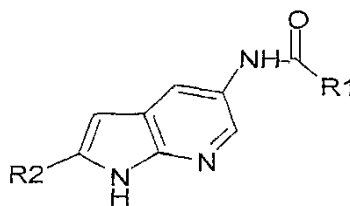
45 - un grupo pirimidinilo opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

50 - un grupo bencimidazilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, o

- un grupo 1-H pirrolo[2,3-b]piridilo.

55 4. Compuesto según la reivindicación 1 de:

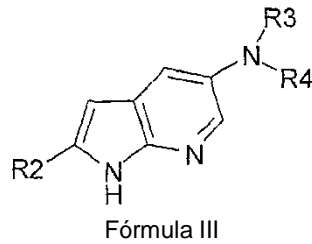
- fórmula general II



Fórmula II

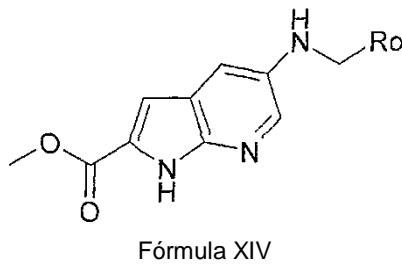
R1 y R2 como se definen en la reivindicación 1 o 2; o

- fórmula general III



R2, R3 y R4 como se definen en la reivindicación 1; o

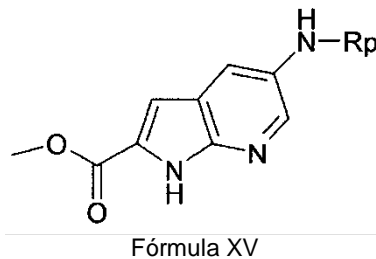
10 - fórmula general XIV



en la que Ro representa:

- 15
- un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido,
 - un grupo heteroarilo; o

20 - fórmula general XV

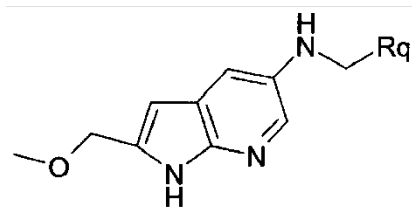


en la que Rp representa:

- 25
- un grupo heteroarilo,
 - un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido con
- 30
- un grupo alcoxi,
 - un grupo trifluoroalcoxi,
- 35
- un átomo de halógeno,
 - un grupo trifluoroalquilo,
 - un grupo CONHalquilo,
- 40
- un grupo NHCOalquilo,
 - un grupo sulfonamida,
 - un grupo alquilo de C1-C6 lineal o ramificado, o

- un grupo metanosulfonamida; o

- fórmula general XVI



Fórmula XVI

en la que Rq representa:

- un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que:

• Ro se selecciona de entre:

- un grupo arilo opcionalmente mono- o polisustituido, con:

- un átomo de halógeno,

- un grupo alcoxilo,

- un grupo alquilo lineal o ramificado,

- un grupo trifluoroalquilo de C₁-C₆,

- un grupo trifluoroalcoxi,

- un grupo sulfonamida,

- un grupo metilsulfonamida,

- un grupo seleccionado de entre el grupo A, B, C, D o E como se define en la reivindicación 1,

- un grupo heteroarilo seleccionado de entre:

- un grupo tiazilo, no sustituido o sustituido con un grupo de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

- un grupo tiofenilo,

- un grupo imidazilo,

- un grupo indilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,

- un grupo pirazilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1, o con un alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado,

- un grupo bencimidazilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo alquilo de C₁-C₆,

- un grupo piridilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

- un grupo pirimidinilo, opcionalmente mono- o polisustituido con un grupo seleccionado de entre los grupos A, B, C, D o E como se definen en la reivindicación 1,

- un grupo 1-Hpirrolo[2,3-b]piridilo; o

• Rp se selecciona de entre:

- un grupo heteroarilo,
 - un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - 5 - un grupo alcoxilo,
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo -CONHalquilo, un grupo alquilo de C₁-C₆; o
 - 10 • R_q representa un grupo arilo, opcionalmente mono- o polisustituido con:
 - un grupo alquilo lineal o ramificado,
 - 15 - un grupo seleccionado de entre el grupo A, B, C, D o E como se define en la reivindicación 1.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su utilización como un medicamento.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su utilización como inhibidor de proteína cinasas en el tratamiento de enfermedades seleccionadas de entre el grupo que comprende trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos, cáncer colorrectal, cánceres gastrointestinales, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer esofágico.
8. Compuesto para su utilización según la reivindicación 7, caracterizado por que la proteína cinasa es la cinasa Abl o c-Src.
9. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que se selecciona de entre el grupo constituido por 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, 5-(2-fluoro-6-metoxibenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, N-(2-((4-hidroxifenilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-bromobenzamida, N-(2-((1H-pirrol-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-bromobenzamida, 2-bromo-N-(2-(metoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida, o 5-(2-bromobenzamido)-N-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida.
10. Especialidad farmacéutica, caracterizada por que contiene, como principio activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 9.
11. Especialidad farmacéutica según la reivindicación 10, para su utilización para el tratamiento de la desregulación de proteína cinasas en enfermedades seleccionadas de entre el grupo que comprende trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos, cáncer colorrectal, cánceres gastrointestinales, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer esofágico.
12. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene, como principio activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Composición según la reivindicación 12, para su utilización para el tratamiento de la desregulación de proteína cinasas en enfermedades seleccionadas de entre el grupo que comprende trastornos mieloproliferativos crónicos o agudos, cáncer colorrectal, cánceres gastrointestinales, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer esofágico.
14. Método de preparación de los compuestos según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que comprende por lo menos las etapas de:
- a) hidrogenar catalíticamente 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo, en presencia de paladio sobre carbón y en una atmósfera de hidrógeno;
 - 55 b) hacer reaccionar la amina formada con diversos cloruros de acilo para proporcionar las amidas correspondientes con rendimientos comprendidos entre 15 y 74% tras la purificación sobre gel de sílice, y
 - c) producir y caracterizar el compuesto; o
 - 60 a) reducir selectivamente la función éster de 5-(2-bromobenzamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo mediante hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente,
 - b) convertir el alcohol en bromuro de alcano mediante PBr₃, a temperatura ambiente durante 18 h en THF (rendimiento bruto de 81%), siguiendo a esta reacción las siguientes etapas c) o d);
 - 65 c) disolver en metanol para proporcionar el metoxiazaindol obtenido mediante la reacción del disolvente sobre

la función halogenada, a temperatura ambiente;

5 d) hacer reaccionar el bromuro de alcano con una amina primaria o secundaria en dimetilformamida anhidra, a temperatura ambiente durante 18 h, para proporcionar los 7-azaindoles correspondientes con rendimientos comprendidos entre 9 y 96% tras la purificación sobre gel de sílice, y

e) producir y caracterizar el compuesto; o

10 a) saponificar el éster de 5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo mediante hidróxido de litio,

b) el acoplamiento peptídico por medio de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) y morfolina,

15 c) hidrogenar la amida obtenida mediante paladio catalítico,

d) hacer reaccionar el compuesto obtenido con diversos cloruros de acilo, en presencia de trietilamina en dimetilformamida, para obtener los 7-azaindoles deseados, y

20 e) producir y caracterizar el compuesto; o

a) hacer reaccionar 5-nitro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo con amoníaco acuoso a temperatura ambiente durante 24 horas para obtener la amida primaria de azaindol,

25 b) hidrogenar el compuesto obtenido en Pd/C,

c) hacer reaccionar con 3-fluorobenzoilo para proporcionar el compuesto deseado, y

d) producir y caracterizar el compuesto; o

30 a) hacer reaccionar 5-amino-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo con diversos cloruros de acilo,

b) saponificar los compuestos obtenidos mediante la acción de hidróxido de potasio a reflujo en una mezcla de agua-metanol,

35 c) hacer reaccionar el compuesto obtenido en diversos alcoholes o aminas, y

d) producir y caracterizar el compuesto.

40

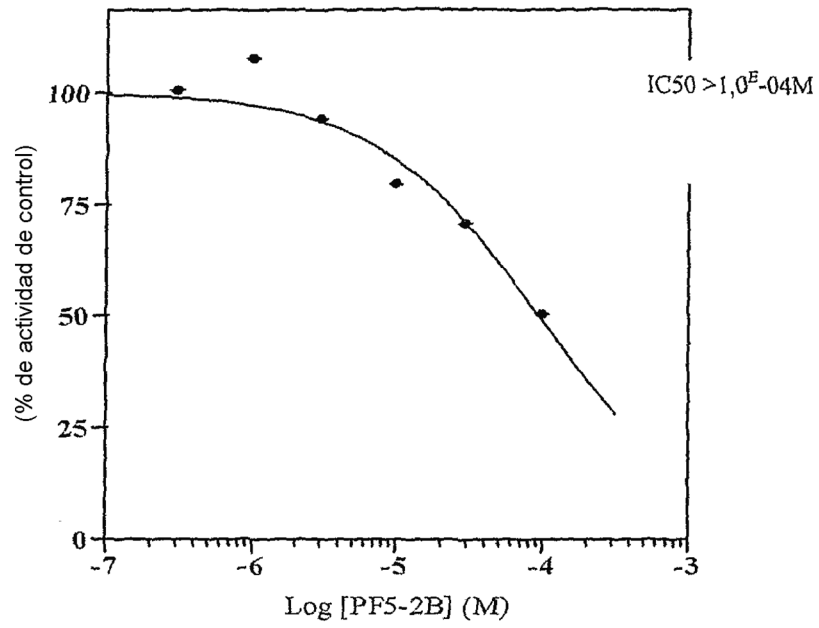


Fig. 1

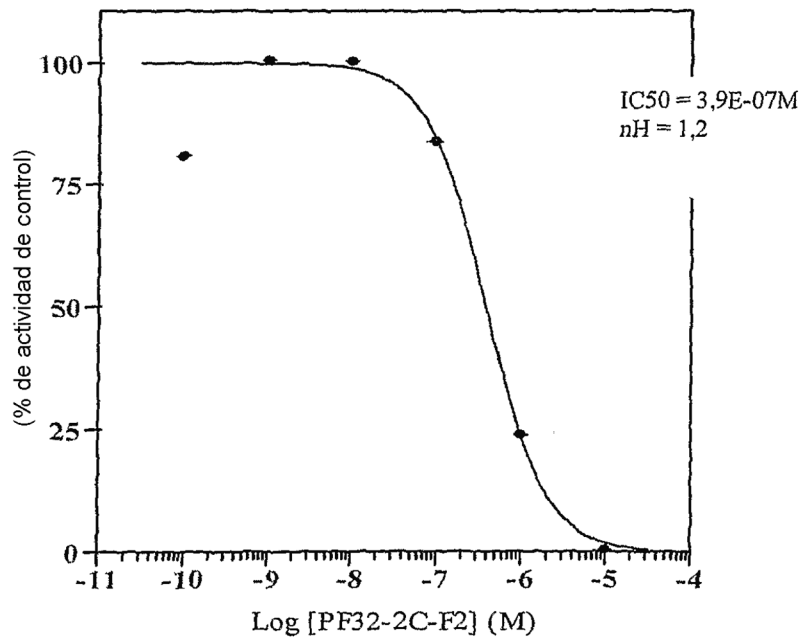


Fig. 2

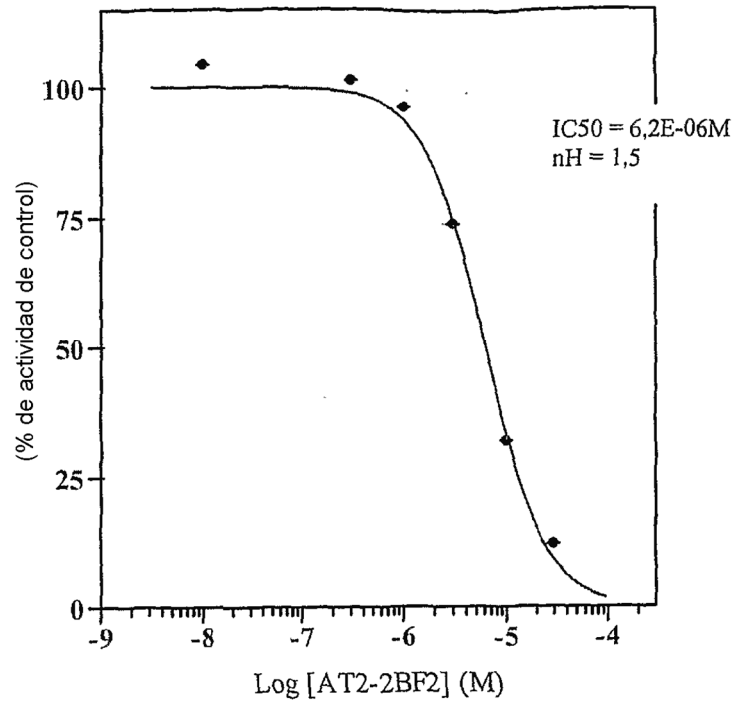


Fig. 3

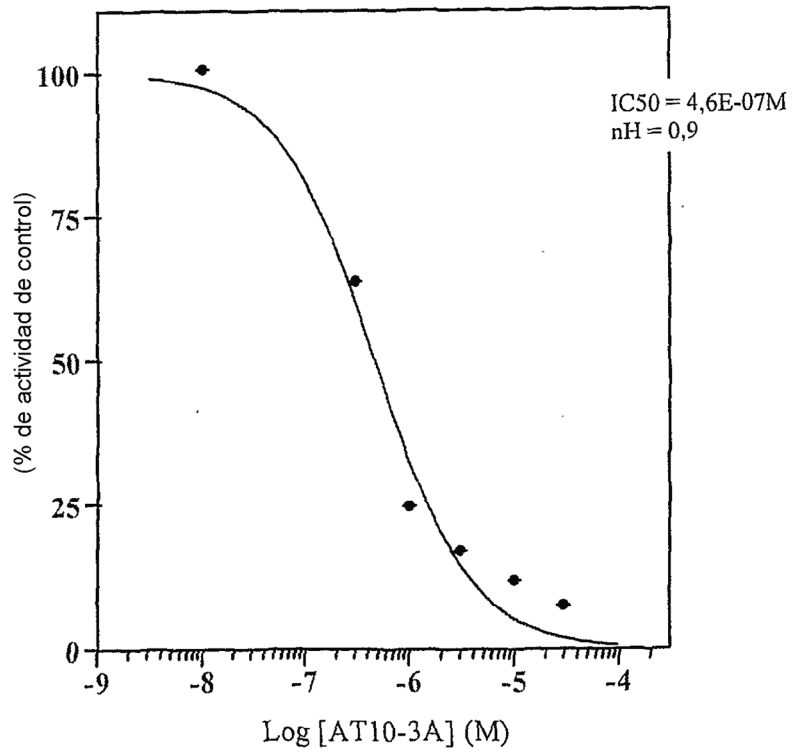


Fig. 4

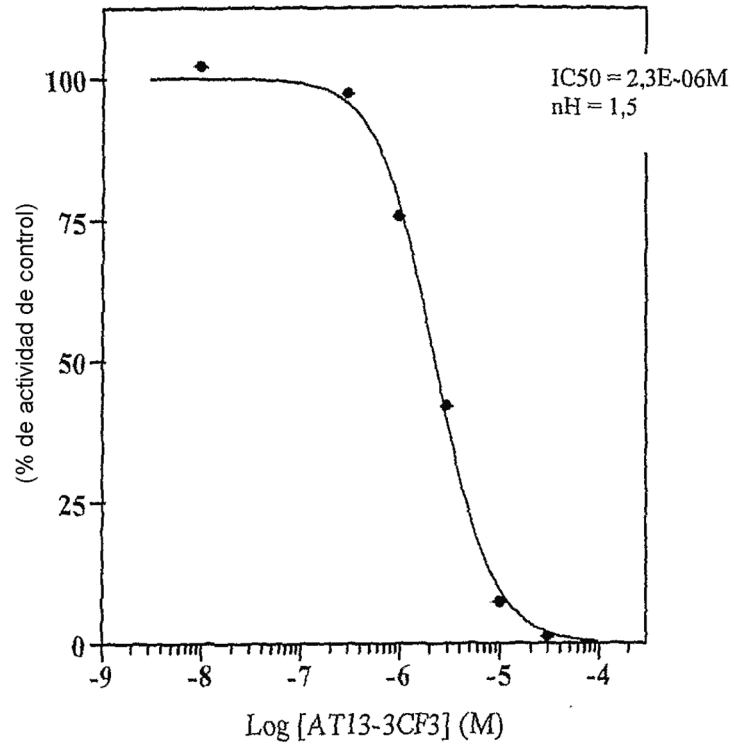


Fig. 5

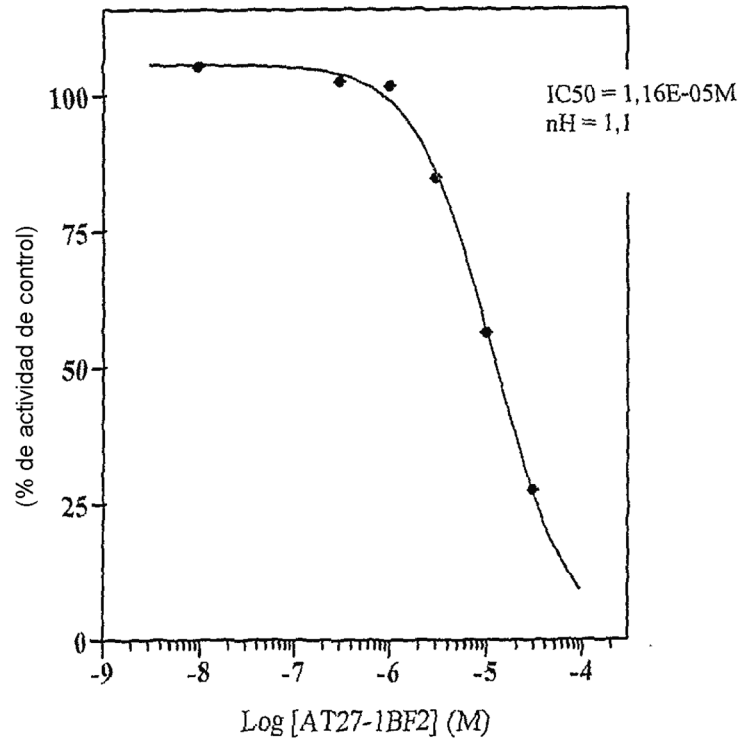


Fig. 6

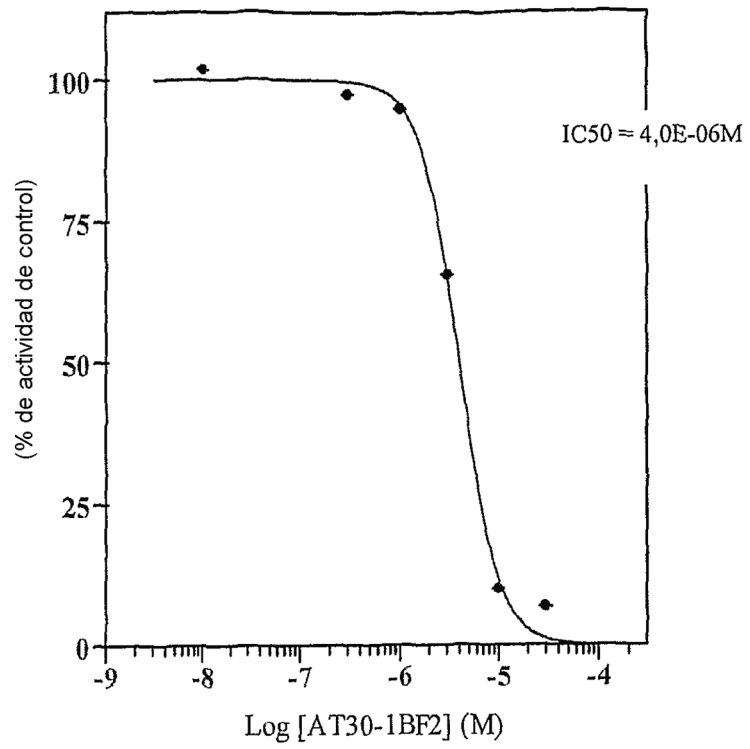


Fig. 7

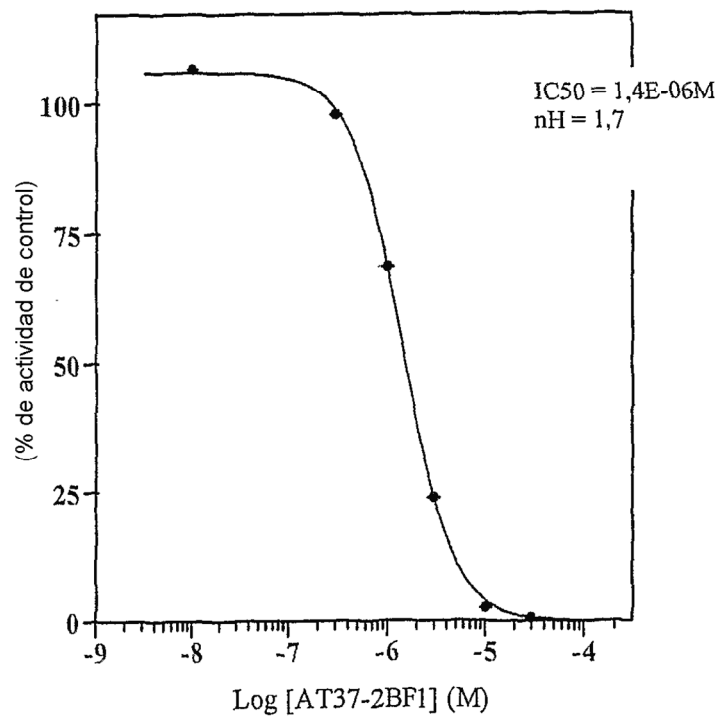


Fig. 8

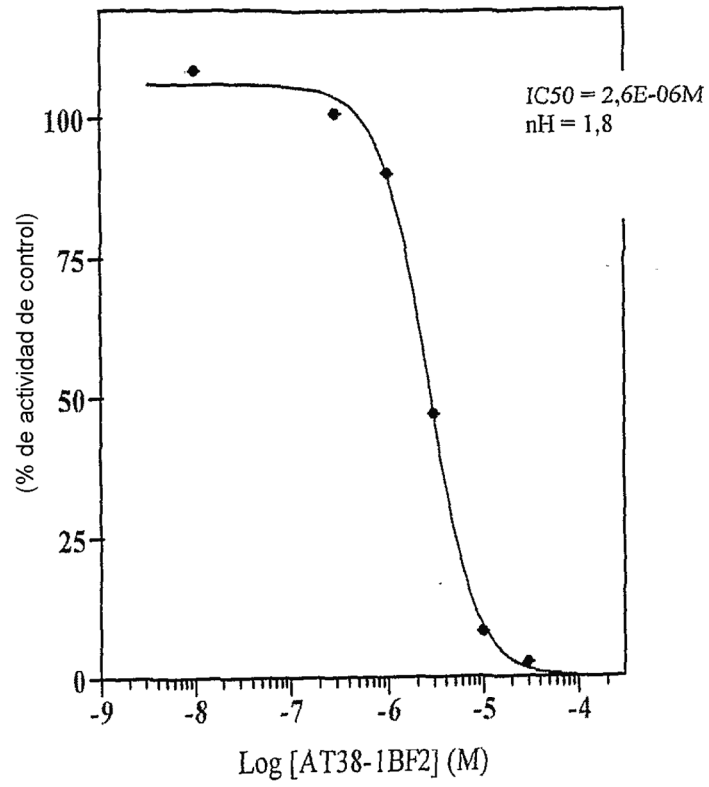


Fig. 9

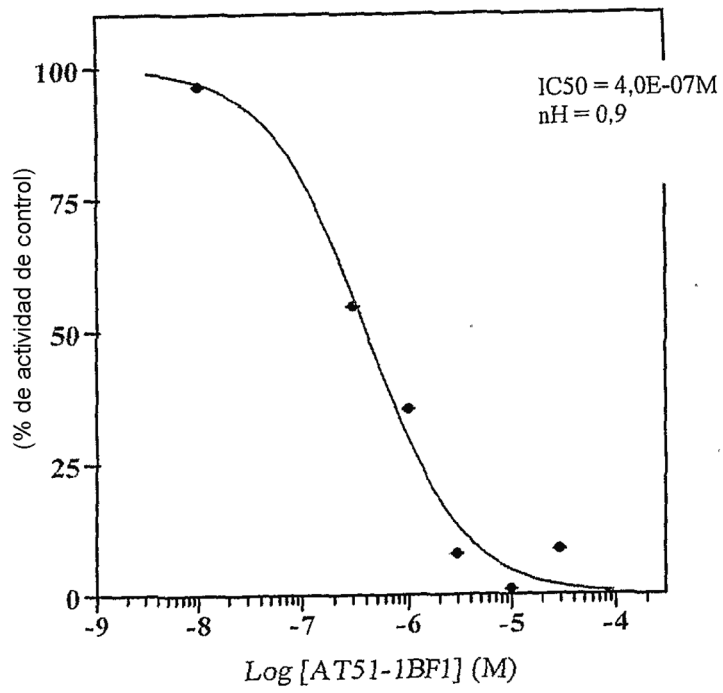


Fig. 10

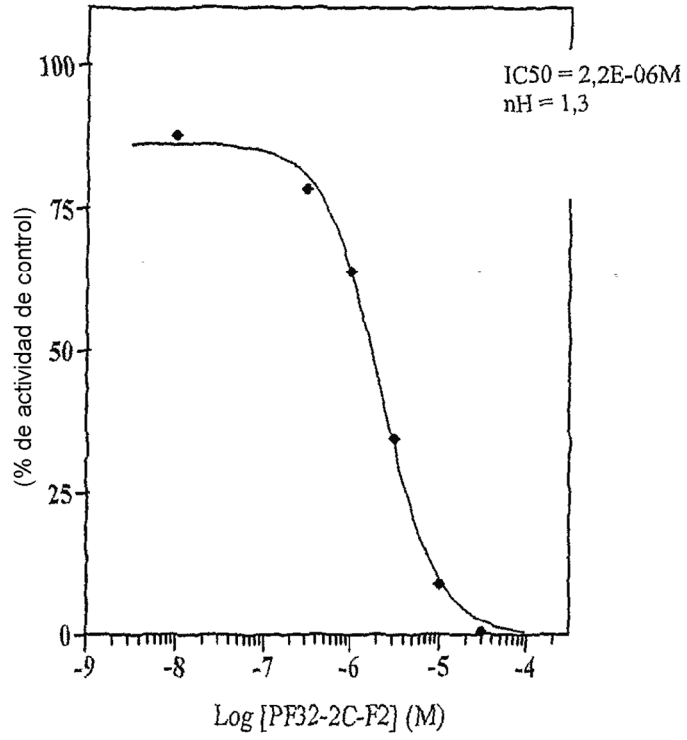


Fig. 11

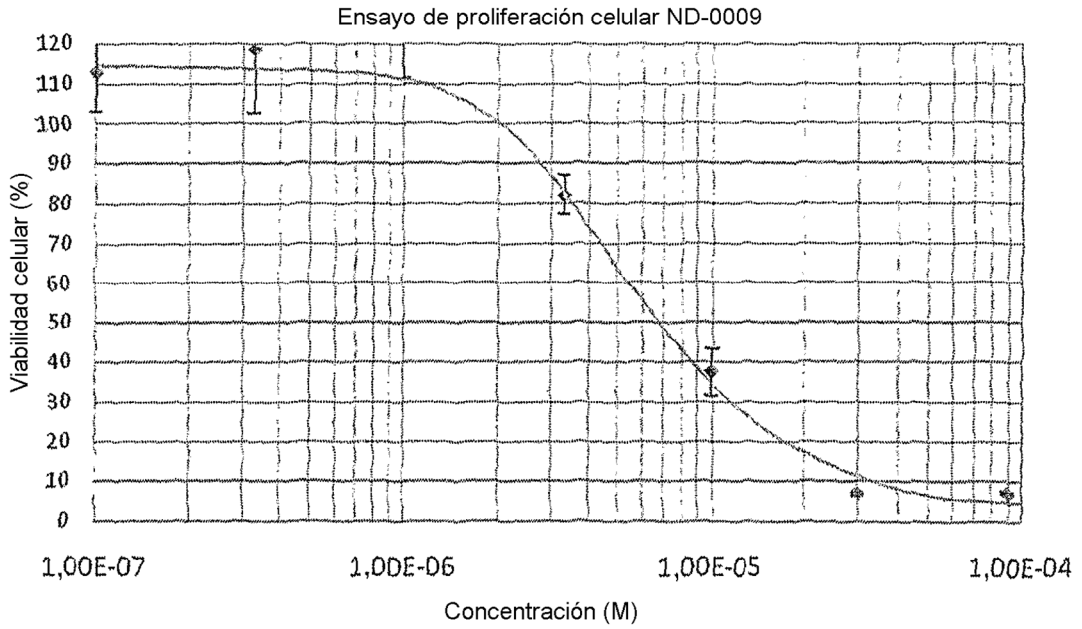


Fig. 12